

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VeozTM 45 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 45 mg Fezolinetant.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Runde, hellrote Tabletten (etwa 7 mm Durchmesser x 3 mm Dicke) mit Prägung des Unternehmenslogos und „645“ auf derselben Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VeozTM wird angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 45 mg einmal täglich.

Der Nutzen einer Langzeitbehandlung muss regelmäßig geprüft werden, da die Dauer der VMS individuell unterschiedlich sein kann.

Ausgelassene Dosis

Wenn eine Dosis VeozTM ausgelassen oder nicht zum üblichen Zeitpunkt eingenommen wird, sollte die ausgelassene Dosis so bald wie möglich eingenommen werden, es sei denn, es verbleiben weniger als 12 Stunden bis zur nächsten planmäßigen Dosis. Ab dem Folgetag muss das reguläre Schema wieder aufgenommen werden.

Ältere Menschen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fezolinetant bei Frauen, die die Behandlung mit VeozTM im Alter von über 65 Jahren beginnen, wurde nicht untersucht. Für diese Patientengruppe kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Für Personen mit chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse A (leicht) wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

VeozTM wird für Personen mit chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse B (moderat) oder C (schwer) nicht empfohlen. Fezolinetant wurde bei Personen mit chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse C (schwer) nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Für Personen mit leichter (eGFR 60 bis unter 90 ml/min/1,73 m²) oder moderater (eGFR 30 bis unter 60 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

VeozTM wird für Personen mit schwerer (eGFR unter 30 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. Fezolinetant wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR unter 15 ml/min/1,73 m²) untersucht und die Anwendung wird in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet moderate bis schwere VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, keinen relevanten Nutzen von VeozTM bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

VeozTM sollte täglich um etwa dieselbe Zeit mit oder ohne Nahrung und mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Tabletten werden im Ganzen eingenommen; sie dürfen nicht zerbrochen, zerstoßen oder zerkaut werden, da keine klinischen Daten unter diesen Bedingungen vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung moderater oder starker CYP1A2-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5).
- Bekannte oder vermutete Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Medizinische Untersuchung/Beratung

Vor Beginn oder Wiederaufnahme der Behandlung mit VeozTM muss eine sorgfältige Diagnose gestellt und eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben werden. Während der Behandlung müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen gemäß klinischer Standardpraxis erfolgen.

Lebererkrankung

Die Anwendung von VeozTM ist bei Personen mit chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse B (moderat) oder C (schwer) nicht empfohlen. Frauen mit aktiver Lebererkrankung oder chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse B (moderat) oder C (schwer) wurden nicht in die klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Fezolinetant eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.2) und diese Informationen können nicht zuverlässig extrapoliert werden. Die Pharmakokinetik von Fezolinetant wurde bei Frauen mit chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse A (leicht) und B (moderat) untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Die Überwachung der Leberfunktion während der Behandlung wird bei Frauen mit bekannter oder vermuteter Lebererkrankung empfohlen.

Erhöhungen von ALT und AST

Erhöhungen der Serumwerte von Alaninaminotransferase (ALT) auf das mindestens

Dreifache der oberen Normgrenze (*upper limit of normal*, ULN) traten bei 2,1 % der Frauen auf, die Fezolinetant erhielten, gegenüber 0,8 % der Frauen, die Placebo erhielten. Erhöhungen der Serumwerte von Aspartataminotransferase (AST) auf das mindestens Dreifache der ULN traten bei 1,0 % der Frauen auf, die Fezolinetant erhielten, gegenüber 0,4 % der Frauen, die Placebo erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Erhöhungen von ALT und/oder AST unter Fezolinetant wurden nicht von einer Erhöhung des Bilirubins (mehr als das Zweifache der ULN; d. h., es gab keine Fälle von „Hy's Law“) begleitet. Frauen mit erhöhter ALT oder AST waren im Allgemeinen asymptomatisch. Die Transaminasewerte kehrten bei Weiterführung der Dosis ohne Folgeerscheinungen auf die Werte vor der Behandlung (oder in deren Bereich) zurück; ebenso bei Unterbrechung der Dosis oder beim Absetzen. Akute Anomalien bei Lebertests können das Absetzen der Anwendung von VeozTM erfordern, bis die Lebertests wieder unauffällig sind.

Bekannte oder vorangegangene Brustkrebs-erkrankung oder östrogenabhängige Malignome

Frauen, die sich einer onkologischen Behandlung (z. B. Chemotherapie, Strahlentherapie, Antihormontherapie) gegen Brustkrebs oder andere östrogenabhängige Malignome unterziehen, wurden nicht in die klinischen Studien eingeschlossen. Daher ist VeozTM nicht für die Anwendung in dieser Population empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht bekannt sind.

Frauen mit vorangegangener Brustkrebs-erkrankung oder anderen östrogenabhängigen Malignomen, die keine onkologische Behandlung mehr erhalten, wurden nicht in die klinischen Studien eingeschlossen. Die Entscheidung zur Behandlung dieser Frauen mit VeozTM muss auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.

Gleichzeitige Anwendung von Östrogen-basierter Hormonersatztherapie (ausgenommen lokale vaginale Präparate)

Die gleichzeitige Anwendung von Fezolinetant und Östrogen-basierter Hormonersatztherapie wurde nicht untersucht. Daher ist eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.

Krampfanfälle oder sonstige konvulsive Erkrankungen

Fezolinetant wurde bei Frauen mit Krampfanfällen oder sonstigen konvulsiven Erkrankungen in der Anamnese nicht untersucht. Es gab keine Fälle von Krampfanfällen oder sonstigen konvulsiven Erkrankungen in den klinischen Studien. Die Entscheidung zur Behandlung dieser Frauen mit VeozTM muss auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Fezolinetant

CYP1A2-Inhibitoren

Fezolinetant wird primär von CYP1A2 und in geringerem Maße von CYP2C9 und CYP2C19 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Fezolinetant mit Arznei-

mitteln, die moderate oder starke CYP1A2-Inhibitoren sind (z. B. Ethinylestradiol-haltige Kontrazeptiva, Mexiletin, Enoxacin, Fluvoxamin), erhöht die C_{max} im Plasma sowie die AUC von Fezolinetant.

Die gleichzeitige Anwendung moderater oder starker CYP1A2-Inhibitoren mit VeozTM ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Verabreichung mit Fluvoxamin, einem starken CYP1A2-Inhibitor, führte zu einem Anstieg der C_{max} von Fezolinetant um das insgesamt 1,8-Fache und einem Anstieg der AUC um das 9,4-Fache; es wurde keine Veränderung der t_{max} beobachtet. Aufgrund des beträchtlichen Effekts eines starken CYP1A2-Inhibitors und auf Basis unterstützender Modelle wird davon ausgegangen, dass der Anstieg der Konzentration von Fezolinetant auch nach gleichzeitiger Anwendung von moderaten CYP1A2-Inhibitoren klinisch relevant ist (siehe Abschnitt 4.3). Es wird jedoch nicht daraus abgeleitet, dass der Anstieg der Exposition gegenüber Fezolinetant nach gleichzeitiger Anwendung von schwachen CYP1A2-Inhibitoren klinisch relevant sein wird.

CYP1A2-Induktoren

In-vivo-Daten

Rauchen (moderater Induktor von CYP1A2) verringerte die C_{max} von Fezolinetant auf ein LS-Mittelwert(*least squares mean*, Mittelwert der kleinsten Quadrate)-Verhältnis von 71,74 % und die AUC auf ein LS-Mittelwert-Verhältnis von 48,29 %. Die Wirksamkeitsdaten wiesen nicht auf signifikante Unterschiede zwischen Raucherinnen und Nicht-raucherinnen hin. Es wird keine Dosisanpassung für Raucherinnen empfohlen.

Transporter

In-vitro-Daten

Fezolinetant ist kein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp). Der Hauptmetabolit ES259564 ist ein Substrat von P-gp.

Wirkung von Fezolinetant auf andere Arzneimittel

Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme

In-vitro-Daten

Fezolinetant und ES259564 sind keine Inhibitoren von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4. Fezolinetant und ES259564 sind keine Induktoren von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4.

Transporter

In-vitro-Daten

Fezolinetant und ES259564 sind keine Inhibitoren von P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 und MATE2-K (IC₅₀ > 70 µmol/l). Fezolinetant hemmt OAT1 und OAT3 mit IC₅₀-Werten von 18,9 µmol/l (30 × C_{max,u}) bzw. 27,5 µmol/l (44 × C_{max,u}). ES259564 hemmt OAT1 und OAT3 nicht (IC₅₀ > 70 µmol/l).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

VeozTM ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn während der Anwendung von VeozTM eine

Schwangerschaft eintritt, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Fezolinetant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Perimenopausale Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Für diese Patientengruppe werden nicht-hormonelle Kontrazeptiva empfohlen.

Stillzeit

VeozTM ist während der Stillzeit nicht angezeigt.

Es ist nicht bekannt, ob Fezolinetant und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Fezolinetant und/oder seine Metaboliten in die Milch von Tieren übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit VeozTM verzichtet werden soll/die Behandlung mit VeozTM zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es gibt keine Daten zu der Wirkung von Fezolinetant auf die menschliche Fertilität. In der Fertilitätsstudie mit weiblichen Ratten hatte Fezolinetant keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fezolinetant hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Fezolinetant 45 mg waren Diarrhoe (3,2 %) und Schlaflosigkeit (3,0 %).

In der gesamten Studienpopulation wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen mit einer Inzidenz über 1 % gemeldet. Unter Fezolinetant 45 mg wurden vier schwerwiegende Nebenwirkungen gemeldet. Die schwerwiegendste Nebenwirkung war ein Ereignis eines endometrialen Adenokarzinoms (0,1 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Fezolinetant 45 mg, die zum Absetzen des Arzneimittels führten, waren Alaninaminotransferase (ALT) erhöht (0,3 %) und Schlaflosigkeit (0,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fezolinetant wurde bei 2 203 Frauen mit Menopause-assoziierten VMS untersucht, die im Rahmen von klinischen Studien der Phase III Fezolinetant einmal täglich erhielten.

Während klinischer Studien beobachtete Nebenwirkungen sind nachstehend nach Häufigkeitskategorie je Systemorganklasse aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosen von bis zu 900 mg Fezolinetant wurden in klinischen Studien bei gesunden Frauen geprüft. Bei 900 mg wurden Kopfschmerzen, Übelkeit und Parästhesie beobachtet.

Im Fall einer Überdosierung muss die Person engmaschig überwacht werden und eine unterstützende Behandlung basierend auf Anzeichen und Symptomen muss erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Gynäkologika, andere Gynäkologika, ATC-Code: G02CX06.

Wirkmechanismus

Fezolinetant ist ein nicht-hormoneller selektiver Neurokinin 3(NK3)-Rezeptor-Antagonist. Er blockiert die Bindung von Neurokinin B (NKB) am Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin(KNDy)-Neuron; es wird davon

Tabelle 1. Nebenwirkungen unter Fezolinetant 45 mg

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe, Abdominalschmerz
Untersuchungen	Häufig	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht

ausgegangen, dass dadurch das Gleichgewicht der neuronalen KNDy-Aktivität im thermoregulatorischen Zentrum des Hypothalamus wiederhergestellt wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei postmenopausalen Frauen wurde unter der Behandlung mit Fezolinetant eine vorübergehende Abnahme des Spiegels des Luteinisierenden Hormons (LH) beobachtet. Bei postmenopausalen Frauen wurden keine klaren Trends oder klinisch relevanten Veränderungen bei den gemessenen Geschlechtshormonen (follikelstimulierendes Hormon [FSH], Testosteron, Östrogen und Dehydroepiandrosteronsulfat) beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit: Wirkung auf VMS

Die Wirkungen von Fezolinetant wurden bei postmenopausalen Frauen mit moderaten bis schweren VMS in zwei 12-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien identischen Designs untersucht, gefolgt von einem um 40 Wochen verlängerten Behandlungszeitraum (SKYLIGHT 1 – 2693-CL-0301 und SKYLIGHT 2 – 2693-CL-0302). In die Studien wurden Frauen eingeschlossen, bei denen durchschnittlich mindestens 7 moderate bis schwere VMS pro Tag auftraten.

Die Studienpopulation umfasste postmenopausale Frauen, bei denen eine Amenorrhoe über ≥ 12 aufeinanderfolgende Monate (70,1 %) oder eine Amenorrhoe über ≥ 6 Monate mit FSH > 40 I.E./l (4,1 %) vorlag oder eine bilaterale Oophorektomie ≥ 6 Wochen vor dem Screening-Termin (16,1 %) durchgeführt wurde.

Die Studienpopulation umfasste postmenopausale Frauen, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten: vorangegangene Hormonersatztherapie (19,9%), vorangegangene Oophorektomie (21,6%) oder vorangegangene Hysterektomie (32,1 %).

In den Studien wurden insgesamt 1 022 postmenopausale Frauen (81 % weiß, 17 % schwarz, 1 % asiatisch, 24 % hispanisch/lateinamerikanisch im Alter von ≥ 40 Jahren und ≤ 65 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren) randomisiert und nach Raucherstatus stratifiziert (17 % Raucherinnen).

Die vier co-primären Wirksamkeitseindpunkte für beide Studien waren die Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads moderater bis schwerer VMS von Baseline bis Woche 4 und 12 gemäß Definition in den Richtlinien der *Food and Drug Administration* (FDA) und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA). Beide Studien zeigten eine statistisch signifikante und klinisch relevante (≥ 2 Hitzewallungen pro 24 Stunden) Verringerung der Häufigkeit moderater bis schwerer VMS von Baseline bis Woche 4 und 12 für Fezolinetant 45 mg gegenüber Placebo. Daten aus den Studien zeigten eine statistisch signifikante Verringerung des Schweregrads moderater bis schwerer VMS von Baseline bis Woche 4 und 12 für Fezolinetant 45 mg gegenüber Placebo.

Ergebnisse des co-primären Endpunkts für die Veränderung der mittleren Häufigkeit moderater bis schwerer VMS pro 24 Stunden von Baseline bis Woche 4 und 12 aus SKYLIGHT 1 und 2 sowie aus den gepoolten Studien sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Siehe Tabelle 2

Ergebnisse des co-primären Endpunkts für die Veränderung des mittleren Schweregrads moderater bis schwerer VMS pro 24 Stunden von Baseline bis Woche 4 und 12 aus SKYLIGHT 1 und 2 sowie aus den gepoolten Studien sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Sicherheit: Endometriale Sicherheit

In den Daten zur Langzeitsicherheit (SKYLIGHT 1, 2 und 4) wurde die endo-

metriale Sicherheit von Fezolinetant 45 mg anhand von transvaginalem Ultraschall und Endometriumbiopsien beurteilt (304 Frauen unterzogen sich Biopsien bei Baseline und im Verlauf von 52 Wochen Behandlung).

Die Beurteilung der Endometriumbiopsien ergab kein erhöhtes Risiko für Hyperplasien oder Malignome des Endometriums gemäß vorab spezifizierten Kriterien für die endometriale Sicherheit. Anhand transvaginaler Ultraschalluntersuchungen wurde keine erhöhte Dicke des Endometriums festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Fezolinetant eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei gesunden Frauen stiegen C_{max} und AUC von Fezolinetant proportional mit den Dosen zwischen 20 und 60 mg einmal täglich an.

Nach einer einmal täglichen Dosierung wurden Steady-State-Plasmakonzentrationen von Fezolinetant im Allgemeinen bis Tag 2 erreicht, wobei es zu minimaler Akkumulation von Fezolinetant kam. Die Pharmakokinetik von Fezolinetant ändert sich im Zeitverlauf nicht.

Resorption

Die C_{max} von Fezolinetant wird üblicherweise zwischen 1 und 4 Stunden nach Einnahme der Dosis erreicht. Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Fezolinetant nach Verabreichung mit einer kalorien- und fettreichen Mahlzeit beobachtet. VeozTM kann mit oder ohne Nahrung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 2. Mittlerer Wert bei Baseline und Veränderung von Baseline bis Woche 4 und 12 bei der mittleren Häufigkeit moderater bis schwerer VMS pro 24 Stunden

Parameter	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Gepoolte Studien (SKYLIGHT 1 und 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						
Mittelwert (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)
Veränderung von Baseline bis Woche 4						
LS-Mittelwert (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)
Mittlere prozentuale Verringerung ²	50,63 %	30,46 %	55,16 %	33,60 %	52,84 %	31,96 %
Differenz vs. Placebo (SE)	-2,07 (0,42)	--	-2,55 (0,46)	--	-2,28 (0,32)	--
p-Wert	< 0,001 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--
Veränderung von Baseline bis Woche 12						
LS-Mittelwert (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)
Mittlere prozentuale Verringerung ²	61,35 %	34,97 %	64,27 %	45,35 %	62,80 %	40,18 %
Differenz vs. Placebo (SE)	-2,55 (0,43)	--	-2,53 (0,55)	--	-2,51 (0,35)	--
p-Wert	< 0,001 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--

¹ Gegenüber Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant überlegen, mit Bereinigung um Multiplizität. LS-Mittelwert: Mittelwert der kleinsten Quadrate (*least squares mean*): Schätzwert aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen für die Kovarianzanalyse; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*).
² Die mittlere prozentuale Verringerung ist eine deskriptive Statistik und nicht dem gemischten Modell entnommen.

Tabelle 3. Mittlerer Wert bei Baseline und Veränderung von Baseline bis Woche 4 und 12 beim mittleren Schweregrad moderater bis schwerer VMS pro 24 Stunden

Parameter	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Gepoolte Studien (SKYLIGHT 1 und 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						
Mittelwert (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)
Veränderung von Baseline bis Woche 4						
LS-Mittelwert (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)
Differenz vs. Placebo (SE)	-0,19 (0,06)	--	-0,29 (0,06)	--	-0,24 (0,04)	--
p-Wert	0,002 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--
Veränderung von Baseline bis Woche 12						
LS-Mittelwert (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)
Differenz vs. Placebo (SE)	-0,20 (0,08)	--	-0,29 (0,08)	--	-0,24 (0,06)	--
p-Wert	0,007 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--

¹ Gegenüber Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant überlegen, mit Bereinigung um Multiplizität.

LS-Mittelwert: Mittelwert der kleinsten Quadrate (*least squares mean*): Schätzwert aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen für die Kovarianzanalyse; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*).

Verteilung

Das mittlere apparente Verteilungsvolumen (V_z/F) von Fezolinetant beträgt 189 l. Die Plasmaproteinbindung von Fezolinetant ist gering (51 %). Die Verteilung von Fezolinetant in Erythrozyten ist nahezu dieselbe wie in Plasma.

Biotransformation

Fezolinetant wird primär durch CYP1A2 zu dem oxidierten Hauptmetaboliten ES259564 metabolisiert. ES259564 ist etwa um den Faktor 20 weniger potent gegenüber dem humanen NK3-Rezeptor. Das Verhältnis von Metabolit zu Muttersubstanz liegt zwischen 0,7 und 1,8.

Elimination

Die apparente Clearance von Fezolinetant im Steady-State beträgt 10,8 l/h. Nach oraler Verabreichung wird Fezolinetant größtenteils über den Urin (76,9 %) und zu einem geringeren Maß über den Stuhl (14,7 %) ausgeschieden. Im Urin wurden im Mittel 1,1 % der verabreichten Dosis Fezolinetant unverändert und 61,7 % der verabreichten Dosis als ES259564 ausgeschieden. Die effektive Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Fezolinetant beträgt 9,6 Stunden bei Frauen mit VMS.

Besondere Patientengruppen

Wirkungen von Alter, Ethnizität, Körpergewicht und Menopausenstatus

Es gibt keine klinisch relevanten Wirkungen von Alter (18 bis 65 Jahre), Ethnizität (schwarz, asiatisch, sonstige), Körpergewicht (42 bis 126 kg) oder Menopausenstatus (Prä-, Postmenopause) auf die Pharmakokinetik von Fezolinetant.

Leberfunktionsstörung

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 30 mg Fezolinetant an Frauen mit chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse A (leicht) lag die mittlere C_{max} von Fezolinetant um das 1,2-Fache höher und die AUC_{inf} um das 1,6-Fache höher als bei Frauen mit normaler Leberfunktion. Bei Frauen mit chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse B (moderat) war die mittlere C_{max} von Fezolinetant um 15 %

geringer und die AUC_{inf} um das 2-Fache größer. Die C_{max} von ES259564 verringerte sich sowohl in den Gruppen mit leichter als auch mit moderater chronischer Leberfunktionsstörung, wohingegen AUC_{inf} und AUC_{last} leicht um weniger als das 1,2-Fache anstiegen.

Fezolinetant wurde bei Personen mit chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse C (schwer) nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Nach Anwendung einer Einzeldosis von 30 mg Fezolinetant ergab sich keine klinisch relevante Wirkung auf die Exposition gegenüber Fezolinetant (C_{max} und AUC) bei Frauen mit leichter (eGFR 60 bis unter 90 ml/min/1,73 m²) bis schwerer (eGFR unter 30 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung. Die AUC von ES259564 war bei Frauen mit leichter Nierenfunktionsstörung nicht verändert, lag aber bei moderater (eGFR 30 bis unter 60 ml/min/1,73 m²) und schwerer Nierenfunktionsstörung um das etwa 1,7- bis 4,8-Fache höher. VeozTM wird nicht für die Anwendung bei Frauen mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit terminaler Niereninsuffizienz empfohlen, da für diese Population keine Langzeitdaten zur Sicherheit vorliegen.

Fezolinetant wurde bei Personen mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR unter 15 ml/min/1,73 m²) nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei wiederholter Verabreichung von Fezolinetant an Ratten und Affen zeigten sich Wirkungen, die der primären pharmakologischen Wirkung entsprachen (Störungen des Östruszyklus, mangelnde Aktivität der Ovarien, verringertes Gewicht des Uterus und/oder der Ovarien, Uterusatrophie). Diese Wirkungen wurden bei hohen Expositionen-

graden beobachtet (mehr als das 10-Fache der erwarteten klinischen Exposition bei der humantherapeutischen Dosis von 45 mg). Darüber hinaus wurden bei Ratten sekundäre Wirkungen auf Leber und Schilddrüse beobachtet, von denen angenommen wird, dass sie eine adaptive Reaktion auf die Enzyminduktion darstellen, und die in Abwesenheit von Funktionsstörungen und begleitenden nekrotischen Veränderungen als nicht unerwünscht kategorisiert wurden. Der Befund einer Hyperplasie der Schilddrüsenepithelzellen gilt als Folge der Leberenzyminduktion aufgrund des gesteigerten Hormonmetabolismus der Schilddrüse, was zur positiven Rückmeldung an die Hypophyse für die Stimulation der Produktion von Thyreotropin und erhöhter Schilddrüsenaktivität führt. Es ist allgemein anerkannt, dass Nagetiere empfindlicher auf diese Art von lebervermittelter Schilddrüsen-toxizität reagieren als Menschen, weswegen nicht angenommen wird, dass diese Befunde klinisch relevant sein werden.

Bei Affen wurde nach wiederholter Verabreichung hoher Dosen (> 60-Faches der menschlichen Exposition bei humantherapeutischer Dosis) Thrombozytopenie beobachtet, die manchmal mit hämorrhagischen Episoden und regenerativer Anämie einherging.

Genotoxizität

Fezolinetant und sein Hauptmetabolit ES259564 zeigten im *in-vitro*-Ames-Test, *in-vitro*-Chromosomenaberrationstest und *in-vivo*-Mikrokerntest kein genotoxisches Potenzial.

Karzinogenität

In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie an Ratten wurde ein Anstieg der Inzidenz von Adenomen der Schilddrüsenepithelzellen festgestellt (186-Faches der menschlichen Exposition bei humantherapeutischer Dosis). Der Anstieg wird als Ratten-spezifische Wirkung infolge der Induktion von metabolischen Enzymen der Hepatozyten betrachtet und stellt kein klinisches karzinogenes Risiko dar.

Zudem wurde bei beiden Spezies eine erhöhte Inzidenz von Thymomen beobachtet, die den Bereich von historischen Kontrollen geringfügig überschritt. Allerdings wurden diese Ergebnisse nur bei Expositionen beobachtet, die die klinische Exposition bei der humantherapeutischen Dosis signifikant überschritten (um das mehr als 50-Fache); daher wird nicht erwartet, dass sie für den Menschen relevant sind.

Reproduktive Toxizität und Entwicklungstoxizität

Fezolinetant hatte in der Rattenstudie bei Expositionen in Höhe des 143-Fachen der menschlichen Exposition bei humantherapeutischer Dosis keine Wirkung auf die weibliche Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung.

In Studien zur embryofetalen Entwicklungstoxizität wurde bei Ratten und Kaninchen bei einer Exposition in Höhe des 128- bzw. 174-Fachen der Exposition bei humantherapeutischer Dosis eine Embryosterblichkeit festgestellt. Kaninchen zeigten zudem erhöhte späte Resorption und verringertes fetales Gewicht bei einer Exposition in Höhe des 28-Fachen der Exposition bei humantherapeutischer Dosis. Fezolinetant zeigte weder bei Ratten noch Kaninchen teratogenes Potenzial. In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurden bei Expositionswerten, die dem 36-Fachen der erwarteten klinischen Exposition bei der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen entsprachen, erhöhte dosisabhängige Wurfverluste/Aborte beobachtet, während bei einer Exposition in Höhe des 204-Fachen der Exposition bei der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen eine verringerte sexuelle Reifung der männlichen Nachkommenschaft festgestellt wurde.

Nach Verabreichung von radiomarkiertem Fezolinetant an säugende Ratten war die Konzentration von Radioaktivität in der Milch zu allen Zeitpunkten höher als im Plasma, was darauf hinweist, dass Fezolinetant und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Fezolinetant ein Risiko für Gewässer darstellen kann (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
- Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.) (E 463)
- Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (E 463a)
- Mikrokristalline Cellulose (E 460)
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)

Filmüberzug

- Hypromellose (E 464)
- Talkum (E 553b)
- Macrogol (E 1521)
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosis-Blisterpackungen aus PA/Aluminium/PVC/Aluminium in Umkartons.
Packungsgrößen: 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1 und 100 x 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für Gewässer darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
07. Dezember 2023

10. STAND DER INFORMATION

02.2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

Astellas Pharma GmbH
Ridlerstrasse 57
80339 München
Tel.: +49(0)89 454401
Fax.: +49(0)89 45441329
E-Mail: info.de@astellas.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt