

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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**

Veozä 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 × 3 mm Dicke) mit Prägung des Unternehmenslogos und „645“ auf derselben Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Veozä 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 Veozä 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 Veozä 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).

Veozä 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 m<sup>2</sup>) oder moderater (eGFR 30 bis unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Veozä wird für Personen mit schwerer (eGFR unter 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. Fezolinetant wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR unter 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 Veozä bei Kindern und Jugendlichen.

### Art der Anwendung

Veozä 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 Veozä 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 Veozä 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 Veoza erfordern, bis die Lebertests wieder unauffällig sind.

## Bekannte oder vorangegangene Brustkrebserkrankung 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 Veoza nicht für die Anwendung in dieser Population empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht bekannt sind.

Frauen mit vorangegangener Brustkrebserkrankung oder anderen östrogenabhängigen Malignomen, die keine onkologische Behandlung mehr erhalten, wurden nicht in die klinischen Studien eingeschlossen. Die Entscheidung zur Behandlung dieser Frauen mit Veoza 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 Veoza 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 Arzneimitteln, 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 Veoza 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 Nichtraucherinnen 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 ( $IC_{50} > 70 \mu\text{mol/l}$ ). Fezolinetant hemmt OAT1 und OAT3 mit  $IC_{50}$ -Werten von  $18,9 \mu\text{mol/l}$  ( $30 \times C_{max,u}$ ) bzw.  $27,5 \mu\text{mol/l}$  ( $44 \times C_{max,u}$ ). ES259564 hemmt OAT1 und OAT3 nicht ( $IC_{50} > 70 \mu\text{mol/l}$ ).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

Veozä 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 Veozä verzichtet werden soll/die Behandlung mit Veozä 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 schweren Nebenwirkungen mit einer Inzidenz über 1 % gemeldet. Unter Fezolinetant 45 mg wurden vier schwere Nebenwirkungen gemeldet. Die schwerste 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 ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1. Nebenwirkungen unter Fezolinetant 45 mg**

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

### 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 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  $\geq 12$  aufeinanderfolgende Monate (70,1 %) oder eine Amenorrhoe über  $\geq 6$  Monate mit FSH  $> 40$  I.E./l (4,1 %) vorlag oder eine bilaterale Oophorektomie  $\geq 6$  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  $\geq 40$  Jahren und  $\leq 65$  Jahren mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren) randomisiert und nach Raucherstatus stratifiziert (17 % Raucherinnen).

Die vier co-primären Wirksamkeitsendpunkte 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 ( $\geq 2$  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.

**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)
<b>Baseline</b>						
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)
<b>Veränderung von Baseline bis Woche 4</b>						
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 <sup>2</sup>	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 <sup>1</sup>	--	<0,001 <sup>1</sup>	--	<0,001	--
<b>Veränderung von Baseline bis Woche 12</b>						
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 <sup>2</sup>	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 <sup>1</sup>	--	<0,001 <sup>1</sup>	--	<0,001	--

<sup>1</sup> 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*).

<sup>2</sup> Die mittlere prozentuale Verringerung ist eine deskriptive Statistik und nicht dem gemischten Modell entnommen.

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.

**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)
<b>Baseline</b>						
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)
<b>Veränderung von Baseline bis Woche 4</b>						
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 <sup>1</sup>	--	<0,001 <sup>1</sup>	--	<0,001	--
<b>Veränderung von Baseline bis Woche 12</b>						
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 <sup>1</sup>	--	<0,001 <sup>1</sup>	--	<0,001	--

<sup>1</sup> 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*).

### *Sicherheit: Endometriale Sicherheit*

In den Daten zur Langzeitsicherheit (SKYLIGHT 1, 2 und 4) wurde die endometriale 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. Veoza kann mit oder ohne Nahrung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

### 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  $AUC_{\text{inf}}$  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  $AUC_{\text{inf}}$  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  $AUC_{\text{inf}}$  und  $AUC_{\text{last}}$  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 m<sup>2</sup>) bis schwerer (eGFR unter 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 m<sup>2</sup>) und schwerer Nierenfunktionsstörung um das etwa 1,7- bis 4,8-Fache höher. Veova 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 m<sup>2</sup>) 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 Expositionsgraden 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 Nager empfindlicher auf diese Art von lebervermittelter Schilddrüsentoxizität 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: 28 × 1, 30 × 1 und 100 × 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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Veozä 45 mg Filmtabletten  
Fezolinetant

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 45 mg Fezolinetant

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten (Tabletten)

28 × 1 Tabletten  
30 × 1 Tabletten  
100 × 1 Tabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Tabletten nicht zerbrechen, zerstoßen oder zerkauen.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

<EU/1/23/1771/001> 28 Filmtabletten  
<EU/1/23/1771/002> 30 Filmtabletten  
<EU/1/23/1771/003> 100 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Veozza 45 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Veozä 45 mg Tabletten  
Fezolinetant

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Astellas

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Veozä 45 mg Filmtabletten

Fezolinetant

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Veozä und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Veozä beachten?
3. Wie ist Veozä einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Veozä aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Veozä und wofür wird es angewendet?

Veozä enthält den Wirkstoff Fezolinetant. Veozä ist ein nicht-hormonelles Arzneimittel, das bei Frauen in den Wechseljahren zur Reduktion moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, angewendet wird. VMS sind auch als Hitzewallungen oder nächtliche Schweißausbrüche bekannt.

Vor den Wechseljahren besteht ein Gleichgewicht zwischen Östrogen, einem weiblichen Sexualhormon, und einem vom Gehirn produzierten Protein, welches als Neurokinin B (NKB) bekannt ist, das das Temperaturkontrollzentrum des Gehirns reguliert. In den Wechseljahren sinkt der Östrogenspiegel und dieses Gleichgewicht wird gestört, was zu VMS führen kann. Durch die Blockade der Bindung von NKB im Temperaturkontrollzentrum reduziert Veozä die Häufigkeit und Intensität von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Veozä beachten?

**Veozä darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Fezolinetant oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- zusammen mit Arzneimitteln, die als moderate oder starke CYP1A2-Inhibitoren bekannt sind (z. B. Ethinylestradiol-haltige Kontrazeptiva, Mexiletin, Enoxacin, Fluvoxamin). Diese Arzneimittel können den Abbau von Veoza im Körper verringern, was dann zu mehr Nebenwirkungen führt. Siehe „Einnahme von Veoza zusammen mit anderen Arzneimitteln“ unten.
- wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Veoza einnehmen,

- Ihr Arzt fragt Sie möglicherweise nach Ihrer vollständigen Patientengeschichte, einschließlich Ihrer Familiengeschichte.
- wenn Sie eine anhaltende Lebererkrankung oder -probleme haben. Möglicherweise möchte Ihr Arzt regelmäßig Ihre Leberenzyme überwachen.
- wenn Sie Nierenprobleme haben. In diesem Fall verschreibt Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel möglicherweise nicht.
- wenn Sie Brustkrebs oder eine andere östrogenabhängige Krebserkrankung haben oder hatten. Während der Behandlung verschreibt Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel möglicherweise nicht.
- wenn Sie eine Östrogen-basierte Hormonersatztherapie einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung von Symptomen von Östrogenmangel). In diesem Fall verschreibt Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel möglicherweise nicht.
- wenn Sie Krampfanfälle in Ihrer Vorgeschichte hatten. In diesem Fall verschreibt Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel möglicherweise nicht.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verabreicht werden, da dieses Arzneimittel nur für Frauen in den Wechseljahren bestimmt ist.

### **Einnahme von Veoza zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Bestimmte Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen durch Veoza erhöhen, indem sie die Menge von Veoza im Blut erhöhen. Sie dürfen diese Arzneimittel nicht einnehmen, während Sie Veoza einnehmen. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- Fluvoxamin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angst)
- Enoxacin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen)
- Mexiletin (ein Arzneimittel zur Behandlung der Symptome von Muskelsteifheit)
- Ethinylestradiol-haltige Kontrazeptiva (Arzneimittel zur Verhinderung einer Schwangerschaft)

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein. Dieses Arzneimittel ist nur zur Anwendung bei Frauen in den Wechseljahren bestimmt. Wenn Sie schwanger werden, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, brechen Sie die Einnahme umgehend ab und sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige nicht-hormonelle Verhütungsmethode anwenden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Veoza hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **3. Wie ist Veoza einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine 45-mg-Tablette zum Einnehmen.

#### **Hinweise zum richtigen Gebrauch**

- Nehmen Sie dieses Arzneimittel täglich ungefähr zur selben Uhrzeit ein.
- Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit Flüssigkeit. Die Tablette nicht zerbrechen, zerkleinern oder zerkauen.
- Sie können dieses Arzneimittel mit oder ohne Nahrung einnehmen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Veoza eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Ihnen verordnet wurden, oder wenn jemand anderes versehentlich Ihre Tabletten eingenommen hat, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder Apotheker.

Symptome einer Überdosis können Kopfschmerzen, Übelkeit oder ein Gefühl des Kribbelns oder Prickelns (Parästhesie) sein.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Veoza vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels vergessen haben, nehmen Sie die ausgelassene Dosis, sobald Sie es bemerken, noch am selben Tag ein, mindestens 12 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis. Wenn vor der nächsten geplanten Dosis weniger als 12 Stunden verbleiben, nehmen Sie die ausgelassene Dosis nicht ein. Kehren Sie am nächsten Tag zu Ihrem gewohnten Schema zurück. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie mehrere Dosen ausgelassen haben, informieren Sie Ihren Arzt und befolgen Sie dessen Anweisungen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Veoza abbrechen**

Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht, es sei denn, Ihr Arzt hat es angeordnet. Wenn Sie sich entscheiden, die Einnahme dieses Arzneimittels zu beenden, bevor die verordnete Behandlung abgeschlossen ist, sollten Sie zuerst mit Ihrem Arzt sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Durchfall
- Schlafschwierigkeiten (Insomnie)
- Erhöhung der Werte bestimmter Leberenzyme (ALT oder AST), nachgewiesen durch Bluttests
- Magenschmerzen (Schmerzen im Abdomen)

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Veoza aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verw.bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Veoza enthält

- Der Wirkstoff ist: Fezolinetant. Jede Filmtablette enthält 45 mg Fezolinetant.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
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).

### Wie Veoza aussieht und Inhalt der Packung

Veoza 45 mg Tabletten sind runde, hellrote Filmtabletten (Tabletten) mit Prägung des Unternehmenslogos und „645“ auf derselben Seite.

Veoza wird in PA/Aluminium/PVC/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen in Umkartons ausgeliefert.

Packungsgrößen: 28 × 1, 30 × 1 oder 100 × 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Niederlande  
Tel.: +31 (0)71 5455745

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

### Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel.: +370 37 408 681

### България

Астелас Фарма ЕООД  
Тел.: +359 2 862 53 72

### Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

**Česká republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: +420 221 401 500

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: +45 43 430355

**Deutschland**

Astellas Pharma GmbH  
Tel.: +49 (0)89 454401

**Eesti**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: +372 6 056 014

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Tel: +34 91 4952700

**France**

Astellas Pharma S.A.S.  
Tél: +33 (0)1 55917500

**Hrvatska**

Astellas d.o.o.  
Tel: +385 1670 0102

**Ireland**

Astellas Pharma Co. Ltd.  
Tel: +353 (0)1 4671555

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Astellas Pharma S.p.A.  
Tel: +39 (0)2 921381

**Κύπρος**

Ελλάδα  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: +371 67 619365

**Magyarország**

Astellas Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 577 8200

**Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: +30 210 8189900

**Nederland**

Astellas Pharma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5455745

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 66 76 46 00

**Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Tel.: +43 (0)1 8772668

**Polska**

Astellas Pharma Sp.z.o.o.  
Tel.: +48 225451 111

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 4401300

**România**

S.C.Astellas Pharma SRL  
Tel: +40 (0)21 361 04 95

**Slovenija**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: +386 14011400

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: +421 2 4444 2157

**Suomi/Finland**

Astellas Pharma  
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

**Sverige**

Astellas Pharma AB  
Tel: +46 (0)40-650 15 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Astellas Pharma Co., Limited  
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018  
International number: +353 (0)1 4671555

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJ}.**

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