

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Veozza 45 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg fezolinetant.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ronde, lichtrode tabletten (circa 7 mm diameter × 3 mm dikte), met het bedrijfslogo en het getal '645' gegraveerd aan dezelfde zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Veozza is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 45 mg.

Het voordeel van langdurige behandeling dient periodiek te worden beoordeeld, aangezien de duur van VMS per persoon kan verschillen.

#### *Gemiste dosis*

Indien een dosis Veozza wordt vergeten of niet op het gebruikelijke tijdstip wordt ingenomen, dient de gemiste dosis zo spoedig mogelijk te worden ingenomen, tenzij het minder dan 12 uur duurt totdat de volgende dosis gepland is. Vanaf de dag erna dient het normale schema weer te worden gevolgd.

#### *Ouderen*

De veiligheid en werkzaamheid van fezolinetant bij vrouwen die bij aanvang van de behandeling met Veozza ouder dan 65 jaar zijn, is niet onderzocht. Voor deze populatie kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

#### *Leverfunctiestoornis*

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor personen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse A (licht) (zie rubriek 5.2).

Veozza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij personen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse B (matig) of C (ernstig). Fezolinetant is niet onderzocht bij personen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse C (ernstig) (zie rubriek 5.2).

### *Nierfunctiestoornis*

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor personen met een lichte (eGFR 60 tot 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of matige (eGFR 30 tot 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Veozza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij personen met een ernstige (eGFR minder dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nierfunctiestoornis. Fezolinetant is niet onderzocht bij personen met terminaal nierfalen (eGFR minder dan 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie (zie rubriek 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Veozza bij pediatrische patiënten voor de indicatie van matige tot ernstige VMS geassocieerd met de menopauze.

### Wijze van toediening

Veozza dient eenmaal daags telkens op ongeveer hetzelfde tijdstip met of zonder voedsel en met vloeistof oraal te worden ingenomen. De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt en mogen niet worden gebroken, fijngemaakt of gekauwd, omdat er geen klinische gegevens zijn over het gebruik onder deze omstandigheden.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdig gebruik van matige of krachtige CYP1A2-remmers (zie rubriek 4.5).
- Bekende of vermoede zwangerschap (zie rubriek 4.6).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Medisch onderzoek/consult

Voordat (opnieuw) wordt gestart met Veozza, dient een zorgvuldige diagnose te worden gesteld en dient een volledige anamnese (inclusief familieanamnese) te worden afgenomen. Gedurende de behandeling dienen periodieke controles te worden uitgevoerd conform de gangbare klinische praktijk.

#### Leverziekte

Veozza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij personen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse B (matig) of C (ernstig). Vrouwen met een actieve leverziekte of chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse B (matig) of C (ernstig) zijn niet opgenomen in de klinische werkzaamheids- en veiligheidsonderzoeken met fezolinetant (zie rubriek 4.2) en deze informatie kan niet op betrouwbare wijze worden geëxtrapoleerd. De farmacokinetiek van fezolinetant is onderzocht bij vrouwen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse A (licht) en B (matig) (zie rubriek 5.2).

#### Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (*drug-induced liver injury, DILI*)

Verhogingen in serumwaarden van alanineaminotransferase (ALAT) en serumwaarden van aspartaataminotransferase (ASAT) van ten minste 3 maal de bovengrens van normaal (*upper limit of normal, ULN*) werden gezien bij vrouwen die met fezolinetant werden behandeld, waaronder ernstige gevallen met een verhoogde waarde voor totaal bilirubine en symptomen wijzend op leverletsel. Verhoogde waarden van leverfunctietests (LFT's) en symptomen wijzend op leverletsel waren in het algemeen reversibel na staken van de behandeling. LFT's dienen te worden uitgevoerd voordat de behandeling met fezolinetant gestart wordt. De behandeling mag niet worden gestart indien ALAT of ASAT  $\geq 2 \times$  ULN of indien totaal bilirubine verhoogd is (bijv.  $\geq 2 \times$  ULN). Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling dienen LFT's maandelijks te worden uitgevoerd, en daarna op basis van klinisch oordeel. LFT's dienen ook te worden uitgevoerd wanneer zich symptomen voordoen die wijzen op leverletsel.

De behandeling dient te worden gestaakt in de volgende situaties:

- Verhoogde waarden voor transaminase zijn  $\geq 3$  x ULN met: totaal bilirubine  $> 2$  x ULN OF symptomen van leverletsel;
- Verhoogde waarden voor transaminase  $> 5$  x ULN.

Het monitoren van de leverfunctie dient te worden voortgezet totdat deze genormaliseerd is.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de objectieve en subjectieve symptomen van leverletsel en dienen het advies te krijgen om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als deze zich voordoen.

#### Bekende of eerdere borstkanker of oestrogeenafhankelijke maligniteiten

Vrouwen die een oncologische behandeling (bijv. chemotherapie, bestralingstherapie, anti-hormoontherapie) ondergaan voor borstkanker of andere oestrogeenafhankelijke maligniteiten, zijn niet opgenomen in de klinische onderzoeken. Veoza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie omdat de veiligheid en werkzaamheid niet bekend zijn.

Vrouwen die eerder borstkanker of andere oestrogeenafhankelijke maligniteiten hadden en die geen oncologische behandeling meer ondergaan, zijn niet opgenomen in de klinische onderzoeken. Een beslissing om deze vrouwen met Veoza te behandelen dient te worden gebaseerd op een baten/risicoafweging voor het individu.

#### Gelijktijdig gebruik van hormoonsubstitutie therapie met oestrogeen (met uitzondering van lokale vaginale preparaties)

Gelijktijdig gebruik van fezolinetant en hormoonsubstitutie therapie met oestrogeen is niet onderzocht en daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

#### Insulten of andere convulsieve afwijkingen

Fezolinetant is niet onderzocht bij vrouwen met een voorgeschiedenis van insulten of andere convulsieve afwijkingen. Er waren geen gevallen van insulten of convulsieve afwijkingen tijdens klinische onderzoeken. De beslissing om deze vrouwen met Veoza te behandelen moet gebaseerd zijn op een baten/risicoafweging voor het individu.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Effect van andere geneesmiddelen op fezolinetant

##### *CYP1A2-remmers*

Fezolinetant wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP1A2 en in mindere mate door CYP2C9 en CYP2C19. Gelijktijdig gebruik van fezolinetant met geneesmiddelen die matige of krachtige remmers van CYP1A2 zijn (bijv. ethinyloestradiolbevattende anticonceptiva, mexiletine, enoxacine, fluvoxamine) verhoogt de plasma- $C_{max}$  en AUC van fezolinetant.

Gelijktijdig gebruik van matige of krachtige CYP1A2-remmers met Veoza is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening met fluvoxamine, een sterke CYP1A2-remmer, resulteerde in een algehele toename met een factor van 1,8 in de  $C_{max}$  van fezolinetant en een toename met een factor van 9,4 in de AUC; er werd geen verandering in de  $t_{max}$  gezien. Gezien het grote effect van een sterke CYP1A2-remmer en ondersteunende modellering, is de verwachting dat de toename van de concentraties van fezolinetant ook van klinisch belang is na gelijktijdig gebruik met matige CYP1A2-remmers (zie rubriek 4.3). Er was echter niet voorspeld dat de toename in blootstelling aan fezolinetant klinisch relevant zou zijn na gelijktijdig gebruik met zwakke CYP1A2-remmers.

### *CYP1A2-inductoren*

#### *In-vivo-gegevens*

Roken (matige inductor van CYP1A2) verlaagde de  $C_{max}$  van fezolinetant naar een kleinste-kwadratengemiddelde van 71,74%, terwijl de AUC afnam naar een kleinste-kwadratengemiddelde van 48,29%. Uit de werkzaamheidsgegevens konden geen relevante verschillen tussen rokers en niet-rokers worden afgeleid. Er wordt voor rokers geen dosisaanpassing aanbevolen.

### *Transporteiwitten*

#### *In-vitro-gegevens*

Fezolinetant is geen substraat van P-glycoproteïne (P-gp). De belangrijkste metaboliet ES259564 is een substraat van P-gp.

### Effect van fezolinetant op andere geneesmiddelen

### *Cytochroom-P450-enzymen (CYP-enzymen)*

#### *In-vitro-gegevens*

Fezolinetant en ES259564 zijn geen remmers van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4. Fezolinetant en ES259564 zijn geen inductoren van CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4.

### *Transporteiwitten*

#### *In-vitro-gegevens*

Fezolinetant en ES259564 zijn geen remmers van P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 en MATE2-K ( $IC_{50} > 70 \mu\text{mol/l}$ ). Fezolinetant remde OAT1 en OAT3 met  $IC_{50}$ -waarden van respectievelijk  $18,9 \mu\text{mol/l}$  ( $30 \times C_{max,u}$ ) en  $27,5 \mu\text{mol/l}$  ( $44 \times C_{max,u}$ ). ES259564 remt OAT1 en OAT3 niet ( $IC_{50} > 70 \mu\text{mol/l}$ ).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Veozia is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Indien de patiënte zwanger wordt tijdens het gebruik van Veozia, dient de behandeling onmiddellijk te worden stopgezet.

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van fezolinetant bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Perimenopauzale vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken. Voor deze populatie worden niet-hormonale anticonceptiva aanbevolen.

### Borstvoeding

Veozia mag niet worden gebruikt tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Het is niet bekend of fezolinetant en zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat fezolinetant en/of zijn metabolieten in dierlijke melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Veozia moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van fezolinetant op de vruchtbaarheid bij de mens. Tijdens het vruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwelijke ratten had fezolinetant geen effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fezolinetant heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen bij het gebruik van fezolinetant 45 mg waren diarree (3,2%) en insomnie (3,0%).

Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld met een incidentie groter dan 1% in de gehele onderzoekspopulatie. Voor fezolinetant 45 mg werden vier ernstige bijwerkingen gemeld. De ernstigste bijwerking was een geval van een adenocarcinoom van het endometrium (0,1%).

De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot beëindiging van de toediening van fezolinetant 45 mg, waren verhoogde alanineaminotransferase (ALAT) (0,3%) en insomnie (0,2%).

##### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van fezolinetant is onderzocht bij 2.203 vrouwen met VMS geassocieerd met de menopauze die eenmaal daags fezolinetant kregen in klinische fase 3-onderzoeken.

Bijwerkingen die bij klinische onderzoeken werden gezien en spontaan gemelde bijwerkingen staan hieronder vermeld per frequentie categorie voor elke systeem/orgaanklasse. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1. Bijwerkingen van fezolinetant 45 mg**

| Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA | Frequentie categorie | Bijwerking                                                                         |
|--------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Psychische stoornissen               | Vaak                 | Insomnia                                                                           |
| Maagdarmsstelselaandoeningen         | Vaak                 | Diarree, buikpijn                                                                  |
| Lever- en galaandoeningen            | Vaak                 | Alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd, Aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd |
|                                      | Niet bekend          | Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (DILI)*                                        |

\* zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

###### *ALAT verhoogd / ASAT verhoogd / DILI*

Ernstige gevallen met verhogingen van de ALAT-waarden en/of ASAT-waarden ( $> 10 \times \text{ULN}$ ) met gelijktijdige verhogingen in de bilirubine en/of alkalische fosfatase (AF) zijn postmarketing gemeld. In sommige gevallen gingen de verhoogde leverfunctietestwaarden gepaard met objectieve en subjectieve symptomen wijzend op leverletsel, zoals vermoeidheid, pruritus, geelzucht, donkere urine, bleke feces, nausea, braken, verminderde eetlust en/of buikpijn (zie rubriek 4.4).

##### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken zijn doses fezolinetant tot 900 mg getest bij gezonde vrouwen. Bij een dosis van 900 mg werden hoofdpijn, misselijkheid en paresthesie gezien.

Bij overdosering dient de patiënte nauwlettend te worden gevolgd en dient ondersteunende behandeling te worden overwogen op basis van objectieve en subjectieve symptomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige gynaecologische middelen, overige gynaecologische middelen, ATC-code: G02CX06.

#### Werkingsmechanisme

Fezolinetant is een niet-hormonale selectieve neurokinine 3 (NK3)-receptorantagonist. Het blokkeert de binding van neurokinine B (NKB) op het kisspeptine/neurokinine B/dynorfine (KNDy)-neuron, waarvan wordt verondersteld dat het de balans in de neuronale activiteit van KNDy in het thermoregulatiecentrum van de hypothalamus herstelt.

#### Farmacodynamische effecten

Bij postmenopauzale vrouwen werd bij behandeling met fezolinetant een tijdelijke afname van de waarden van het luteïniserend hormoon (LH) gezien. Bij postmenopauzale vrouwen werden geen duidelijke trends of klinisch relevante veranderingen waargenomen in de gemeten waarden van geslachtshormonen (follikelstimulerend hormoon (FSH), testosteron, oestrogeen en dehydroepiandrosteronsulfaat).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Werkzaamheid: effecten op VMS*

De effecten van fezolinetant werden onderzocht bij postmenopauzale vrouwen met matige tot ernstige VMS in twee 12 weken durende, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase 3-onderzoeken met dezelfde opzet, gevolgd door een 40 weken durende vervolgbehandelingsperiode (SKYLIGHT 1 – 2693-CL-0301 en SKYLIGHT 2 – 2693-CL-0302). In de onderzoeken werden vrouwen geïncludeerd die een minimaal gemiddelde van 7 matige tot ernstige VMS per dag hadden.

De onderzoekspopulatie omvatte postmenopauzale vrouwen, gedefinieerd als vrouwen met amenorroe gedurende  $\geq 12$  opeenvolgende maanden (70,1%) of amenorroe gedurende  $\geq 6$  maanden met FSH  $> 40$  I.E./l (4,1%) of vrouwen die  $\geq 6$  weken voor het screeningsbezoek bilaterale oöforectomie hadden ondergaan (16,1%).

De onderzoekspopulatie omvatte postmenopauzale vrouwen die een of meer van de volgende behandelingen/ingrepen hadden ondergaan: eerdere toepassing van hormoonsubstitutie therapie (HST) (19,9%), eerdere oöforectomie (21,6%) of eerdere hysterectomie (32,1%).

In de onderzoeken werden in totaal 1.022 postmenopauzale vrouwen (81% Kaukasische, 17% Afrikaanse, 1% Aziatische, 24% Latijns-Amerikaanse etniciteit, in de leeftijd van  $\geq 40$  jaar en  $\leq 65$  jaar met een gemiddelde leeftijd van 54 jaar) gerandomiseerd en gestratificeerd naar rookstatus (rokers: 17%).

De vier co-primaire werkzaamheidseindpunten voor beide onderzoeken waren de verandering in de frequentie en ernst van matige tot ernstige VMS van baseline tot week 4 en 12, zoals gedefinieerd in de richtlijnen van de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Elk onderzoek toonde in vergelijking met placebo een statistisch significante en klinisch relevante ( $\geq 2$  opvliegers per 24 uur) afname aan van de frequentie van matige tot ernstige VMS van baseline tot week 4 en 12 voor fezolinetant 45 mg. Gegevens afkomstig uit de onderzoeken toonden in vergelijking met placebo een statistisch significante afname aan van de ernst van matige tot ernstige VMS van baseline tot week 4 en 12 voor fezolinetant 45 mg.

De resultaten van het co-primaire eindpunt voor verandering t.o.v. baseline tot week 4 en 12 in gemiddelde frequentie van matige tot ernstige VMS per 24 uur, afkomstig uit SKYLIGHT 1 en 2 en gepoolde onderzoeken, zijn weergegeven in tabel 2.

**Tabel 2. Gemiddelde baseline en verandering t.o.v. baseline tot week 4 en 12 voor gemiddelde frequentie van matige tot ernstige VMS per 24 uur**

| Parameter                                      | SKYLIGHT 1                 |                 | SKYLIGHT 2                 |                 | Gepoolde onderzoeken (SKYLIGHT 1 en 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>                                |                            |                 |                            |                 |                                        |                 |
| Gemiddelde (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>Verandering t.o.v. baseline tot week 4</b>  |                            |                 |                            |                 |                                        |                 |
| LS-gemiddelde (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)    |
| Gemiddelde procentuele afname <sup>2</sup>     | 50,63%                     | 30,46%          | 55,16%                     | 33,60%          | 52,84%                                 | 31,96%          |
| Vershil t.o.v. placebo (SE)                    | -2,07 (0,42)               | --              | -2,55 (0,46)               | --              | -2,28 (0,32)                           | --              |
| P-waarde                                       | < 0,001 <sup>1</sup>       | --              | < 0,001 <sup>1</sup>       | --              | < 0,001                                | --              |
| <b>Verandering t.o.v. baseline tot week 12</b> |                            |                 |                            |                 |                                        |                 |
| LS-gemiddelde (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)    |
| Gemiddelde procentuele afname <sup>2</sup>     | 61,35%                     | 34,97%          | 64,27%                     | 45,35%          | 62,80%                                 | 40,18%          |
| Vershil t.o.v. placebo (SE)                    | -2,55 (0,43)               | --              | -2,53 (0,55)               | --              | -2,51 (0,35)                           | --              |
| P-waarde                                       | < 0,001 <sup>1</sup>       | --              | < 0,001 <sup>1</sup>       | --              | < 0,001                                | --              |

<sup>1</sup> Statistisch significant superieur t.o.v. placebo bij het 0,05-niveau met multipliciteitsaanpassing.

LS-gemiddelde: kleinste-kwadratengemiddelde (*Least Squares Mean*), geschat op basis van een gemengd model voor herhaalde-metingen-covariantieanalyse; SD: standaarddeviatie; SE (*Standard Error*): standaardfout.

<sup>2</sup> Gemiddelde procentuele afname is afkomstig uit de beschrijvende statistiek en niet uit het gemengde model.

De resultaten van het co-primaire eindpunt voor verandering t.o.v. baseline tot week 4 en 12 in gemiddelde ernst van matige tot ernstige VMS per 24 uur, afkomstig uit SKYLIGHT 1 en 2 en gepoolde onderzoeken, zijn weergegeven in tabel 3.

**Tabel 3. Gemiddelde baseline en verandering t.o.v. baseline tot week 4 en 12 voor gemiddelde ernst van matige tot ernstige VMS per 24 uur**

| Parameter                                      | SKYLIGHT 1                 |                 | SKYLIGHT 2                 |                 | Gepoolde onderzoeken (SKYLIGHT 1 en 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>                                |                            |                 |                            |                 |                                        |                 |
| Gemiddelde (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>Verandering t.o.v. baseline tot week 4</b>  |                            |                 |                            |                 |                                        |                 |
| LS-gemiddelde (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)    |
| Vershil t.o.v. placebo (SE)                    | -0,19 (0,06)               | --              | -0,29 (0,06)               | --              | -0,24 (0,04)                           | --              |
| P-waarde                                       | 0,002 <sup>1</sup>         | --              | < 0,001 <sup>1</sup>       | --              | < 0,001                                | --              |
| <b>Verandering t.o.v. baseline tot week 12</b> |                            |                 |                            |                 |                                        |                 |
| LS-gemiddelde (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)    |
| Vershil t.o.v. placebo (SE)                    | -0,20 (0,08)               | --              | -0,29 (0,08)               | --              | -0,24 (0,06)                           | --              |
| P-waarde                                       | 0,007 <sup>1</sup>         | --              | < 0,001 <sup>1</sup>       | --              | < 0,001                                | --              |

<sup>1</sup> Statistisch significant superieur t.o.v. placebo bij het 0,05-niveau met multipliciteitsaanpassing. LS-gemiddelde: kleinste-kwadratengemiddelde (*Least Squares Mean*), geschat op basis van een gemengd model voor herhaalde-metingen-covariantieanalyse; SD: standaarddeviatie; SE (*Standard Error*): standaardfout.

#### *Veiligheid: veiligheid voor het endometrium*

Op basis van de langetermijnveiligheidsgegevens (SKYLIGHT 1, 2 en 4) werd de veiligheid van fezolinetant 45 mg voor het endometrium beoordeeld aan de hand van transvaginale echo's en biopsieën van het endometrium (304 vrouwen ondergingen bij baseline en na baseline biopsieën van het endometrium gedurende 52 behandelingsweken).

Bij beoordelingen van de biopsieën van het endometrium werd geen verhoogd risico op endometriumhyperplasie of -maligniteiten vastgesteld volgens vooraf gespecificeerde criteria voor veiligheid voor het endometrium. Uit transvaginale echo's bleek geen toegenomen endometriumdikte.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met fezolinetant in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van matige tot ernstige VMS geassocieerd met de menopauze (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Bij gezonde vrouwen namen de  $C_{max}$  en AUC van fezolinetant evenredig toe bij doses tussen 20 en 60 mg eenmaal daags.

Na eenmaaldaagse dosering werden de *steady-state* plasmaconcentraties van fezolinetant over het algemeen bereikt op dag 2, met een minimale ophoping van fezolinetant. De farmacokinetische eigenschappen van fezolinetant veranderen niet na verloop van tijd.

#### Absorptie

De  $C_{max}$  van fezolinetant wordt gewoonlijk bereikt 1 tot 4 uur na toediening van de dosis. Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetische eigenschappen van fezolinetant na toediening met een calorierijke, vetrijke maaltijd. Veoza kan met of zonder voedsel worden toegediend (zie rubriek 4.2).

#### Distributie

Het gemiddelde schijnbare distributievolume ( $V_z/F$ ) van fezolinetant is 189 l. De plasma-eiwitbinding van fezolinetant is laag (51%). De distributie van fezolinetant naar rode bloedcellen is bijna gelijk aan die naar plasma.

#### Biotransformatie

Fezolinetant wordt door CYP1A2 hoofdzakelijk omgezet in de geoxideerde voornaamste metaboliet ES259564. ES259564 is circa 20 maal minder krachtig tegen de humane NK3-receptor. De verhouding van metaboliet tot het oorspronkelijke middel loopt uiteen van 0,7 tot 1,8.

#### Eliminatie

De schijnbare klaring bij *steady state* van fezolinetant is 10,8 l/u. Na orale toediening wordt fezolinetant voornamelijk geëlimineerd in urine (76,9%) en in mindere mate in feces (14,7%). In urine werd een gemiddelde van 1,1% van de toegediende dosis fezolinetant onveranderd uitgescheiden en werd 61,7% van de toegediende dosis uitgescheiden als ES259564. De effectieve halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van fezolinetant is 9,6 uur bij vrouwen met VMS.

#### Bijzondere populaties

*Effecten van leeftijd, ras, lichaamsgewicht en menopauzestatus*

Er zijn geen klinisch relevante effecten van leeftijd (18 tot 65 jaar), ras (Afrikaans, Aziatisch, anders), lichaamsgewicht (42 tot 126 kg) of menopauzestatus (pre-, postmenopauzaal) op de farmacokinetische eigenschappen van fezolinetant.

#### *Leverfunctiestoornis*

Na toediening van een enkelvoudige dosis van 30 mg fezolinetant aan vrouwen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse A (licht) nam, in vergelijking met vrouwen met een normale leverfunctie, de gemiddelde  $C_{max}$  van fezolinetant toe met een factor van 1,2 en de  $AUC_{inf}$  met een factor van 1,6. Bij vrouwen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse B (matig) nam de  $C_{max}$  van fezolinetant af met 15% en nam de  $AUC_{inf}$  toe met een factor van 2. De  $C_{max}$  van ES259564 nam af bij zowel groepen met een lichte leverfunctiestoornis als groepen met een matige leverfunctiestoornis, terwijl de  $AUC_{inf}$  en  $AUC_{last}$  licht toenamen met minder dan een factor van 1,2.

Fezolinetant is niet onderzocht bij personen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse C (ernstig).

#### *Nierfunctiestoornis*

Na toediening van een enkelvoudige dosis van 30 mg fezolinetant was er geen klinisch relevant effect op de blootstelling met fezolinetant ( $C_{max}$  en AUC) bij vrouwen met een lichte (eGFR 60 tot 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tot ernstige (eGFR lager dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nierfunctiestoornis. De AUC van ES259564 was niet veranderd bij vrouwen met een lichte nierfunctiestoornis, maar nam toe met een factor van circa 1,7 tot 4,8 bij een matige (eGFR van 30 tot 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of ernstige nierfunctiestoornis. Vanwege het ontbreken van gegevens over de langetermijnveiligheid bij vrouwen met een ernstige nierfunctiestoornis of met terminaal nierfalen wordt Veoza niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie.

Fezolinetant is niet onderzocht bij personen met terminaal nierfalen (eGFR lager dan 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

#### Toxiciteit bij herhaalde toediening

Bij herhaalde toediening van fezolinetant aan ratten en apen bleken de effecten overeen te komen met de primaire farmacologische werking (verstoringen van de ovariële cyclus, het ontbreken van ovariële activiteit, afgenomen uterus- en/of ovariumgewicht, baarmoederatrofie). Deze effecten werden waargenomen bij hoge blootstellingsniveaus (> 10 maal de verwachte klinische blootstelling bij de therapeutische dosis voor de mens van 45 mg). Voorts werden bij ratten secundaire effecten gezien op de lever en schildklier die worden beschouwd als een adaptieve respons op de enzyminductie en bij afwezigheid van functionele stoornissen en bijbehorende necrotische veranderingen werden deze effecten als niet-nadelig beschouwd. De vaststelling van folliculaire hyperplasie van de schildklier wordt beschouwd als secundair aan de leverenzyminductie ten gevolge van het verhoogde schildklierhormoonmetabolisme, resulterend in de positieve feedback aan de hypofyse voor de stimulering van de productie van schildklierstimulerend hormoon en een toegenomen schildklieractiviteit. Het is algemeen aanvaard dat knaagdieren gevoeliger zijn voor dit type door de lever gemedieerde schildkliertoxiciteit dan mensen. Derhalve zijn deze bevindingen naar verwachting niet klinisch relevant.

Bij apen is trombocytopenie, soms gepaard gaand met bloedingsepisoden en regeneratieve anemie, gezien na herhaalde toediening bij hoge dosisniveaus (> 60 maal de menselijke blootstelling bij de therapeutische dosis voor de mens).

## Genotoxiciteit

Fezolinetant en zijn voornaamste metaboliet ES259564 vertoonden geen genotoxisch potentieel bij de *in-vitro*-terugmutatietest met bacteriën, *in-vitro*-chromosoomaberratietest en *in-vivo*-micronucleustest.

## Carcinogeniciteit

Er werd een toename vastgesteld in de incidentie van folliculair adenoom van de schildklier in een 2 jaar durend onderzoek naar carcinogeniciteit bij ratten (186 maal de menselijke blootstelling bij de therapeutische dosis voor de mens). De toename wordt geacht een voor ratten specifiek effect te zijn dat secundair is aan de inductie van metabole enzymen van hepatocyten en vormt geen klinisch carcinogeen risico.

Daarnaast werd bij beide soorten een toegenomen incidentie van thymomen gezien, die het historische controlebereik licht overschreed. Deze bevindingen werden echter alleen waargenomen bij blootstellingsniveaus die significant hoger waren (factor van > 50) dan de klinische blootstelling bij de therapeutische dosis voor de mens en zijn derhalve naar verwachting niet relevant voor de mens.

## Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Fezolinetant had in het onderzoek bij ratten geen effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid of op de vroege embryonale ontwikkeling bij blootstellingsniveaus van 143 maal de menselijke blootstelling bij de therapeutische dosis voor de mens.

In toxiciteitsonderzoeken naar de embryofoetale ontwikkeling werd embryonale letaliteit vastgesteld bij de blootstellingsniveaus van 128 en 174 maal de therapeutische dosis voor de mens bij respectievelijk ratten en konijnen. Konijnen vertoonden tevens meer late resorptie en een lager foetaal gewicht bij de blootstellingsniveaus van 28 maal de therapeutische dosis voor de mens. Fezolinetant vertoonde geen teratogeen potentieel bij ratten of konijnen. In het onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten werd een toegenomen dosisafhankelijk totaal verlies van embryo's/het optreden van een miskraam gezien, bij de blootstellingsniveaus van 36 maal de verwachte klinische blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosis voor de mens, terwijl verminderde mannelijke geslachtsrijpheid in mannelijk nageslacht werd gezien bij de blootstellingsniveaus van 204 maal de maximaal aanbevolen dosis voor de mens.

Na toediening van radioactief gemerkt fezolinetant aan lacterende ratten was de concentratie radioactiviteit in melk hoger dan die in het plasma op alle meetmomenten, hetgeen wijst op uitscheiding van fezolinetant en/of zijn metabolieten in de moedermelk.

## Environmental Risk Assessment (ERA)

Uit milieu-impact-onderzoeken is gebleken dat fezolinetant een risico voor het aquatisch milieu kan vormen (zie rubriek 6.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kerntablet

Mannitol (E421)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose (E463a)  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Magnesiumstearaat (E470b)

## Filmomhulling

Hypromellose (E464)  
Talk (E553b)  
Macrogol (E1521)  
Titaandioxide (E171)  
IJzeroxide rood (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Eenheidsdosis blisterverpakkingen van PA/aluminium/pvc/aluminium in dozen.

Verpakkingsgrootten: 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het aquatisch milieu (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 December 2023

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Delpharm Meppel B.V.  
Hogemaat 2  
7942 JG Meppel  
Nederland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Veozza 45 mg filmomhulde tabletten  
fezolinetant

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg fezolinetant

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten (tabletten)

28 × 1 tabletten  
30 × 1 tabletten  
100 × 1 tabletten  
10 × 1 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

De tabletten niet breken, fijnmaken of kauwen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

|                    |                           |
|--------------------|---------------------------|
| <EU/1/23/1771/001> | 28 filmomhulde tabletten  |
| <EU/1/23/1771/002> | 30 filmomhulde tabletten  |
| <EU/1/23/1771/003> | 100 filmomhulde tabletten |
| <EU/1/23/1771/004> | 10 filmomhulde tabletten  |

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Veozza 45 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Veozza 45 mg tabletten  
fezolinetant

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Astellas

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Veozā, 45 mg, filmomhulde tabletten** fezolinetant

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Veozā en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Veozā en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Veozā bevat de werkzame stof fezolinetant. Veozā is een geneesmiddel zonder hormonen dat wordt gebruikt bij vrouwen in de overgang (menopauze) om matige tot ernstige vasomotorische symptomen die dan kunnen optreden te verminderen.

Vasomotorische symptomen zijn ook bekend als opvliegers of nachtzweeten.

Vóór de menopauze bestaat er een evenwicht tussen oestrogeen, een vrouwelijk geslachtshormoon, en een eiwit dat door de hersenen wordt aangemaakt, met de naam neurokinine B (NKB), dat het temperatuurcontrolecentrum van de hersenen regelt. Wanneer uw lichaam in de menopauze komt, neemt de hoeveelheid oestrogeen af en wordt dit evenwicht verstoord. Dit kan leiden tot vasomotorische symptomen. Door de binding van NKB in uw temperatuurcontrolecentrum te blokkeren, vermindert Veozā het aantal en de hevigheid van opvliegers en nachtzweeten.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt geneesmiddelen die bekend staan als matige of sterke remmers van CYP1A2 (bijv. ethinyloestradiol bevattende anticonceptiva, mexiletine, enoxacine, fluvoxamine). Deze geneesmiddelen kunnen de afbraak van Veozā in het lichaam verminderen, met als gevolg meer bijwerkingen. Zie hieronder 'Neemt u nog andere geneesmiddelen in?'.  
U bent zwanger of denkt dat u zwanger bent.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, wordt er wat bloed bij u afgenomen om de werking van uw lever te controleren. Deze controle moet tijdens de eerste drie maanden van de behandeling maandelijks worden herhaald, en daarna met regelmatige tussenpozen als uw arts dit nodig vindt.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- Mogelijk vraagt uw arts naar uw volledige medische voorgeschiedenis, met inbegrip van uw familiegeschiedenis.
- U heeft op dit moment een leverziekte of leverproblemen.
- U heeft nierproblemen. Het is mogelijk dat uw arts dit geneesmiddel niet aan u voorschrijft.
- U heeft op dit moment of had eerder borstkanker of een andere oestrogeengerelateerde kanker. Het is mogelijk dat uw arts u dit geneesmiddel tijdens de behandeling niet voorschrijft.
- U volgt op dit moment hormoonvervangende therapie met oestrogeen (geneesmiddelen die worden gebruikt om symptomen van oestrogeentekort te behandelen). Het is mogelijk dat uw arts dit geneesmiddel niet aan u voorschrijft.
- U heeft een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen (insulten). Het is mogelijk dat uw arts dit geneesmiddel niet aan u voorschrijft.

### **Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u tijdens de behandeling met Veoza een of meer van de volgende klachten of symptomen krijgt:**

- **als u klachten of symptomen van een leverprobleem krijgt.**

Een overzicht van de bijbehorende symptomen vindt u in rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, want het is alleen bestemd voor vrouwen in de menopauze.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Veoza nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Sommige geneesmiddelen kunnen de kans op bijwerkingen van Veoza verhogen doordat ze de hoeveelheid Veoza in het bloed doen toenemen. Deze geneesmiddelen mag u niet innemen terwijl u Veoza gebruikt. Het gaat onder andere om:

- fluvoxamine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie en angst)
- enoxacine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van infecties)
- mexiletine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van symptomen van spierstijfheid)
- anticonceptiemiddelen (geneesmiddelen die worden gebruikt om zwangerschap te voorkomen) die ethinyloestradiol bevatten

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of geeft u borstvoeding? Dan mag u dit geneesmiddel niet innemen. Dit geneesmiddel is alleen bestemd voor gebruik door vrouwen in de menopauze. Als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, moet u onmiddellijk stoppen met het innemen ervan en moet u dit met uw arts bespreken. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve niet-hormonale anticonceptie gebruiken.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Veoza heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is eenmaal daags één tablet van 45 mg, in te nemen via de mond.

#### **Instructies voor een correct gebruik**

- Neem dit geneesmiddel elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.
- Slik het tablet in zijn geheel door met wat vloeistof. U mag het tablet niet breken, fijnmaken of kauwen.
- Innemen met of zonder voedsel.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer tabletten heeft ingenomen dan u verteld is, of als iemand anders per ongeluk uw middel inneemt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts of apotheker.

Tot de symptomen van een overdosis behoren hoofdpijn, misselijkheid of een tintelend of prikkend gevoel (paresthesie).

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u vergeet om uw geneesmiddel in te nemen, neemt u de gemiste dosis op dezelfde dag in zodra u eraan denkt, mits de volgende geplande dosis ten minste 12 uur later is gepland. Als u de volgende geplande dosis minder dan 12 uur later moet innemen, moet u de gemiste dosis niet innemen. Ga de volgende dag weer verder volgens uw normale schema. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u meerdere doses mist, moet u dat vertellen aan uw arts en moet u zijn of haar advies opvolgen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van dit middel, tenzij dit van uw arts moet. Als u besluit te stoppen met het innemen van dit middel voordat u de voorgeschreven kuur heeft afgemaakt, moet u dit eerst met uw arts bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen (bijv. beschadiging van de lever) kunnen ernstig zijn.

Als u een of meer van de volgende bijwerkingen krijgt, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts:

- moeheid, jeukende huid, gele verkleuring van de huid en ogen, donkere urine, lichtgekleurde ontlasting, misselijkheid of overgeven, gebrek aan eetlust en/of maagpijn. Deze symptomen kunnen wijzen op beschadiging van uw lever (hoe vaak deze bijwerking voorkomt, is niet bekend, omdat dit met de beschikbare gegevens niet kan worden bepaald).

#### **Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)**

- diarree
- moeilijk slapen (insomnia)
- gestegen waarden van bepaalde leverenzymen (ALAT of ASAT), zoals aangetoond door bloedtests
- buikpijn (abdominale pijn)

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

#### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is fezolinetant. Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg fezolinetant.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
Tabletkern: mannitol (E421), hydroxypropylcellulose (E463), laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose (E463a), microkristallijne cellulose (E460), magnesiumstearaat (E470b).  
Filmomhulling: hypromellose (E464), talk (E553b), macrogol (E1521), titaandioxide (E171), ijzeroxide rood (E172).

#### **Hoe ziet Veoza eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Veoza 45 mg tabletten zijn ronde, lichtrode, filmomhulde tabletten (tabletten), met het bedrijfslogo en het getal '645' gegraveerd aan dezelfde zijde.

Veoza is als eenheidsdosis beschikbaar in blisterverpakkingen van PA/aluminium/pvc/aluminium in dozen.

Verpakkingsgrootten: 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

#### **Fabrikant**

Delpharm Meppel B.V.  
Hogemaat 2  
7942 JG Meppel  
Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**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 ehf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 22588600

**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

**Κύπρος**  
Novagem Ltd  
Τηλ: +357 22 483858

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

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

