



1. Denominación Distintiva:
VEOZA[®]



2. Denominación genérica:
Fezolinetant



3. Forma farmacéutica y formulación:
Cada tableta contiene:
Fezolinetant 45 mg
Excipientes cbp.....1 tableta
Para la lista completa de excipientes, ver la sección 14



4. Indicaciones terapéuticas:
VEOZA es un antagonista no hormonal selectivo del receptor de neuroquinina 3 (NK3) indicado para el tratamiento de los síntomas vasomotores (SVM) de moderados a severos asociados con la menopausia.



5. Contraindicaciones:
Cirrosis Conocida.
Insuficiencia hepática crónica.
Insuficiencia renal severa o enfermedad renal en fase terminal.
Uso concomitante de inhibidores CYP1A2.
Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes descritos en la sección 14.
No se use en el embarazo y lactancia.
No se use en pacientes menores de 18 años.



6. Precauciones generales:
Elevación de Transaminasas Hepáticas

Se produjeron elevaciones en los niveles de transaminasas séricas [alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)] superiores a tres veces el límite superior normal (LSN) en el 2.3% [tasa de incidencia ajustada por exposición (EAIR) de 2.7 por 100 personas- años] de las mujeres que recibieron VEOZA y el 0.9% (EAIR de 1.5 por 100 personas-año) de las mujeres que recibieron placebo en tres ensayos clínicos. No se produjeron elevaciones séricas de la bilirrubina total (más de dos veces el LSN).

Las mujeres con elevaciones de ALT o AST generalmente eran asintomáticas. Los niveles de transaminasas volvieron a los niveles previos al tratamiento (o cercanos a estos) sin secuelas con la continuación de la dosis y tras la interrupción o discontinuación de la dosis. No se estudiaron mujeres con cirrosis. Realice análisis de sangre basal para evaluar la función y daño hepático [incluida la alanina aminotransferasa (ALT) sérica, la aspartato aminotransferasa (AST) sérica y la bilirrubina sérica (total y directa)] antes de iniciar con VEOZA. No inicie VEOZA si la concentración de ALT o AST es igual o superior a dos veces el LSN o si la bilirrubina total está elevada (por ejemplo, igual o superior a dos veces el LSN) para las pruebas evaluadas. Si la evaluación inicial de las transaminasas hepáticas es inferior a dos veces el LSN y la bilirrubina total es normal, se puede iniciar VEOZA. Realice evaluaciones de seguimiento de la concentración de transaminasas hepáticas a los 3 meses, 6 meses y 9 meses después del inicio del tratamiento y cuando los síntomas (como náuseas, vómitos o coloración amarillenta de la piel o los ojos) sugieran lesión hepática.

Efectos en la capacidad para manejar y usar maquinaria

No se han realizado estudios formales sobre los efectos en la capacidad para manejar y usar maquinaria; sin embargo, se considera que VEOZA tiene una influencia insignificante en la capacidad para manejar y usar maquinaria.



7. Restricciones de uso durante el embarazo y lactancia:

Embarazo

No se recomienda el uso de VEOZA en mujeres embarazadas. No se cuenta con datos relacionados con el uso de VEOZA en mujeres embarazadas.

En estudios de toxicidad embrio-fetal con animales para VEOZA, se observó letalidad embrionaria con dosis por arriba de la dosis terapéutica humana en ratas y conejos, pero no se observó teratogenicidad (ver sección 10).

Lactancia

No se recomienda el uso de VEOZA en mujeres que amamantan. No se cuenta con datos para evaluar los efectos de VEOZA en el bebé lactante ni los efectos sobre la producción de leche. Se desconoce si VEOZA está presente en la leche humana.

Después de la administración de fezolinetant radiomarcado a ratas lactantes, la concentración de radiactividad en la leche fue mayor que en plasma en todos los puntos de evaluación, lo que indica que los componentes derivados de fezolinetant se transfieren a los tejidos de las crías de rata a través de la leche.

Toxicología y/o farmacología animal

Se observó mortalidad con 300 mg/kg/día (197 veces el ABC₂₄ humana a la DMRH DMRH de 45 mg) en un estudio de toxicidad de dosis repetidas con ratas a 4 semanas. Los animales moribundos presentaron letargia, actividad reducida, respiración trabajosa y marcha tambaleante, y pérdida de peso corporal. No se observó mortalidad en estudios de dosis repetidas de 13 o 26 semanas con dosis de hasta 200 mg/kg/día (148 veces el ABC₂₄ humana a la DMRH).

En el mono cynomolgus, la administración de fezolinetant en dosis de 40 mg/kg/día por 39 semanas estuvo asociada con la muerte de un animal (102 veces el ABC₂₄ humana a la DMRH). Los animales moribundos presentaron anemia hemorrágica aguda y trombocitopenia severa. También se observó trombocitopenia en un animal superviviente con una dosis de 40 mg/kg/día, pero no se observó en otros animales.

En un estudio de seguridad farmacológica en rata, se observó la constricción de la pupila con una dosis igual o mayor a 125 mg/kg. Con 250 mg/kg se observó disminución de la actividad, de la respuesta de escape al tacto y de la fuerza de sujeción, lo cual se consideró indicativo de sedación. Estos signos clínicos no fueron evidentes 24 horas después de la dosis. Estos efectos parecidos a la sedación también se confirmaron en los estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas por 4 y 13 semanas. La NOAEL para los efectos parecidos a la sedación fue de 30 mg/kg/día y 60 veces la C_{máx} humana a la DMRH. Por otra parte, no se observaron efectos en el SNC, incluyendo sedación, en monos cynomolgus (estudios de dosis repetidas de 5, 13 y 39 semanas) incluso a la dosis más alta (40 o 50 mg/kg/día, 67 veces la C_{máx} humana a la DMRH).

Fezolinetant inhibió la densidad de la corriente hERG con un valor de IC₅₀ de 231.8 µmol/L (83074.8 ng/mL, 371 veces la C_{máx} humana a la DMRH). En el estudio de telemetría en monos cynomolgus y en el estudio Langendorff no se observaron efectos en el sistema cardiovascular. Estos resultados indican que fezolinetant tiene poco o ningún efecto cardiovascular.



8. Reacciones secundarias y adversas:

La seguridad de VEOZA se evaluó en tres ensayos clínicos de 52 semanas. En los tres ensayos clínicos, un total de 1100 mujeres recibieron VEOZA. Los ensayos 1 y 2 fueron controlados con placebo durante las primeras 12 semanas, seguidos de una nueva aleatorización de mujeres que previamente habían recibido placebo a VEOZA (las mujeres que tomaban VEOZA permanecieron con VEOZA) durante 40 semanas adicionales de tratamiento no controlado. El ensayo 3 fue un estudio de seguridad doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo que evaluó la seguridad de VEOZA durante 52 semanas.

Las reacciones adversas informadas en al menos el 2 % en VEOZA 45 mg y mayores que en el placebo en el ensayo 3 se presentan en la Tabla 4.



Tabla 4. Reacciones adversas Reportadas en al menos 2% con VEOZA 45 mg y mayores que el placebo en un ensayo doble ciego controlado con placebo de 52 semanas (ensayo 3)

Reacción adversa	VEOZA 45 mg (n=609) Total de Personas - Años = 504.2 n (% , EAIR ¹)	Placebo (n=610) Total de Personas - Años = 475.0 n (% , EAIR ¹)
Dolor Abdominal ²	26 (4.3%, 5.2)	13 (2.1%, 2.7)
Diarrea	24 (3.9%, 4.8)	16 (2.6%, 3.4)
Insomnio	24 (3.9%, 4.8)	11 (1.8%, 2.3)
Dolor de Espalda	18 (3.0%, 3.6)	13 (2.1%, 2.7)
Bochorno	15 (2.5%, 3.0)	10 (1.6%, 2.1)
Elevación de Transaminasas Hepáticas ³	14 (2.3%, 2.8)	5 (0.8%, 1.1)

1.EAIR = Número de individuos que experimentan un evento de reaccion adversa dividido entre el tiempo de exposición (total personas-años) x 100.

2 Dolor Abdominal (Incluyendo dolor abdominal, Dolor abdominal inferior, Dolor abdominal superior).

3.Elevación de Transaminasas Hepático (incluyendo Alanina aminotransferasa anormal, Alanina aminotransferasa elevada, Aspartato aminotransferasa anormal, Aspartato aminotransferasa elevada).

En los datos de laboratorio combinados de los ensayos 1, 2 y 3, se produjeron elevaciones de las transaminasas hepáticas (más de 3 veces el LSN) en 25 mujeres (2.3 %, 2.7 EAIR) expuestas a VEOZA 45 mg (n = 1100, 912.1 personas en total). años) en comparación con 8 mujeres (0,9%, 1,5 EAIR) expuestas a placebo (n=952, 549.1 personas-año en total).

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento, esto permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales del cuidado de la salud reportar la sospecha de reacciones adversas a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y safety-mx@astellas.com



9. Interacciones medicamentosas y de otro género:
Efecto de otros fármacos en fezolinetant

Inhibidores de CYP1A2

Fezolinetant es un sustrato del CYP1A2. El uso concomitante de VEOZA con fármacos que son inhibidores moderados o fuertes del CYP1A2 incrementa la C_{máx} en plasma y el ABC de fezolinetant. Evite el uso concomitante de inhibidores moderados o fuertes de CYP1A2 con VEOZA.

Estudios clínicos

Inhibidores fuertes de CYP1A2

La coadministración con fluvoxamina, un fuerte inhibidor de CYP1A2, resultó en un incremento general de 1.8 veces de la C_{máx} de fezolinetant y un incremento de 9.4 veces del ABC; no se observó ningún cambio en el t_{máx}.

Inductores moderados de CYP1A2

El tabaquismo (inductor de CYP1A2) disminuyó la C_{máx} de fezolinetant a una tasa de la media geométrica de mínimos cuadrados de 71.74%, mientras que el ABC disminuyó a una tasa de la media geométrica de mínimos cuadrados de 48.29%.



Modelos de predicción farmacocinética con base en la fisiología

Inhibidores de CYP1A2 débiles y moderados

Con base en los modelos farmacocinéticos basados en la fisiología, se puede predecir que un inhibidor débil típico de CYP1A2 (cimetidina) incrementará la $C_{\text{máx}}$ y el ABC de fezolinetant en 42% y 75%, respectivamente. Se puede predecir que un inhibidor moderado típico de CYP1A2 (mexiletina) incrementará la $C_{\text{máx}}$ de fezolinetant en 20% y el ABC 3.95 veces.

Estudios in vitro

Enzimas del complejo del citocromo P450 (CYP)

Fezolinetant es principalmente catalizada por CYP1A2 y en menor grado por CYP2C9 y CYP2C19. Fezolinetant y ES259564 no son inhibidores de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. Fezolinetant y ES259564 no son inductores de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4.

Transportadores

ES259564 es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), pero no es inhibidor de esta. Fezolinetant no es ni sustrato ni inhibidor de la P-gp.



10. Precauciones en relación con efectos carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

En un estudio de carcinogenicidad a dos años en ratas, se observó un incremento en la incidencia de adenoma folicular de tiroides (186 veces el ABC_{24} humana a la dosis humana máxima recomendada (DMRH) de 45 mg). El incremento se considera un efecto específico en la rata, secundario a la inducción de las enzimas metabólicas hepatocíticas y, por lo tanto, no constituye un riesgo carcinogénico clínico. En el estudio de carcinogenicidad de 26 semanas en ratones transgénicos rasH2, no se indujeron neoplasmas (47 veces el ABC_{24} humana a la DMRH).

Fezolinetant y ES259564 no mostraron potencial genotóxico en la prueba de reversión de mutaciones bacterianas, prueba de aberración cromosómica, o prueba de micronúcleo in vivo.

No hay datos del efecto de VEOZA en la fertilidad humana.

Fezolinetant no mostró efecto alguno en la fertilidad femenina ni en el desarrollo embrionario temprano hasta a 100 mg/kg/día en ratas (143 veces el ABC_{24} humana a la DMRH).

En los estudios de toxicidad en el desarrollo embrio-fetal, se observó letalidad embrionaria con un ABC_{24} 128 y 174 veces mayor al ABC_{24} humana a la DMRH en ratas y conejos, respectivamente. Los conejos también mostraron un incremento en la resorción tardía y se observó peso fetal disminuido con 75 mg/kg/día (28 veces el ABC_{24} humana a la DMRH). La dosis (máxima) sin efecto adverso observado (no observed adverse effect level / NOAEL) para el desarrollo embrio-fetal fue de 50 mg/kg/día en ratas y 45 mg/kg/día en conejos (62 y 16 veces el ABC_{24} humana a la DMRH en ratas y conejos, respectivamente). Fezolinetant no mostró potencial teratogénico ni en ratas ni en conejos.

En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la NOAEL para la toxicidad materna y fetal fue de 30 mg/kg/día (36 veces el ABC_{24} humana a la DMRH) con base en el retraso en el parto y letalidad embrionaria con 100 mg/kg/día. La NOAEL para el desarrollo de la generación F1 se determinó en 100 mg/kg/día para las hembras (204 veces el ABC_{24} humana a la DMRH) y 10 mg/kg/día para machos (11 veces el ABC_{24} humana a la DMRH). Los machos F1 tuvieron una separación balanoprepucial incompleta, lo que puede retardar la maduración reproductiva o afectar la fertilidad.

En hembras de rata, la administración diaria de fezolinetant por 26 semanas en dosis iguales o mayores a 30 mg/kg/día (56 veces el ABC_{24} humana a la DMRH) causó atrofia uterina y mucificación epitelial de la vagina y cérvix.

En hembras de monos cynomolgus la administración diaria por 39 semanas en dosis iguales o mayores a 10 mg/kg/día (19 veces el ABC_{24} humana a la DMRH) causó la reducción de la actividad ovárica.



11. Dosis y vía de administración

Posología

Realice análisis de sangre de referencia para evaluar la función y daño hepático [incluida la alanina aminotransferasa (ALT) sérica, aspartato aminotransferasa (AST) sérica y bilirrubina sérica (total y directa)] antes de iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento se deberán realizar análisis de sangre de seguimiento a los 3 meses, 6 meses y 9 meses después del inicio de la terapia y cuando los síntomas (como náuseas, vómitos o ictericia en piel o los ojos) sugieran lesión hepática.

La dosis recomendada de VEOZA es de 45 mg una vez al día.

El beneficio del tratamiento de largo plazo debe evaluarse periódicamente ya que la duración de los SVM puede variar en cada individuo.

Poblaciones especiales

Adultos mayores

No se han realizado estudios clínicos de seguridad y eficacia en mujeres que inicien el tratamiento con VEOZA con más de 65 años de edad.

Pediátrica

La seguridad y la eficacia de VEOZA en esta población no han sido establecidas.

Insuficiencia renal

No se recomienda la modificación de la dosis en personas con insuficiencia renal leve (eGFR de 60 a menos de 90 mL/min/1.73 m²) o moderada (eGFR de 30 a menos de 60 mL/min/1.73 m²) (ver sección 5).

No se recomienda el uso de VEOZA en personas con insuficiencia renal severa (eGFR menor de 30 mL/min/1.73 m²). VEOZA no se ha estudiado en personas con enfermedad renal terminal (eGFR menor de 15 mL/min/1.73 m²) y no se recomienda su uso en esta población. (ver sección 5).

Insuficiencia hepática

No se recomienda la modificación de la dosis en personas con insuficiencia hepática crónica Child-Pugh Clase A (leve) (ver sección 5).

No se recomienda el uso de VEOZA en personas con insuficiencia hepática crónica Child-Pugh Clase B o C (moderada o severa). VEOZA no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática crónica Child-Pugh Clase C (severa) (ver sección 5).

Método de administración

VEOZA debe administrarse por vía oral una vez al día a aproximadamente la misma hora con o sin alimentos, se debe tomar con líquidos y debe tragarse completa. No la corte, no la triture y no mastique la tableta.

Si se olvida una dosis de VEOZA o no se toma a la hora usual, administre la dosis que faltó en cuanto sea posible, a menos que falten menos de 12 horas antes de la siguiente dosis. Al siguiente día, vuelva al horario regular.



12. Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:

No hay experiencia con casos de sobredosis inadvertida de fezolinetant. Las dosis de fezolinetant hasta de 900 mg como dosis única y 720 mg una vez al día por 7 días fueron evaluadas en estudios clínicos en mujeres sanas. La dosis máxima tolerada se determinó en 900 mg. Con 900 mg se observó cefalea, náusea y parestesia.

En el caso de sobredosis, la persona debe monitorearse de manera cercana, y se debe considerar tratamiento de apoyo con base en los signos y síntomas. La vida media ($t_{1/2}$) terminal de fezolinetant es menor a 15 horas.



13. Presentación:

Caja con 30 tabletas en envase de burbuja e instructivo anexo.



14. Leyendas de protección:

Su venta requiere receta médica.
Trague la tableta completa, no la mastique, no la corte y no la triture.
No se use durante el embarazo o lactancia.
No se use en pacientes menores de 18 años.
Mantenga fuera del alcance de los niños.
Cualquier medicamento que no haya sido usado o material de desecho debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

Este medicamento contiene manitol, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.

Reporte las sospechas de reacciones adversas a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y safety-mx@astellas.com



15. Nombre y domicilio del laboratorio:

Representante Legal e Importador:
ASTELLAS FARMA MÉXICO, S. DE R.L. DE C.V.
Avenida Javier Barros Sierra 540, Torre 1 Piso 5, Col. Santa Fe, C.P. 01210, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México



16. Número de registro del Medicamento:

Reg. No. 191M2024 SSA IV