



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



REVISIÓN DE CONJUNTO

Fezolinetant: un nuevo tratamiento en estudio para la menopausia



P. Luque González^{a,*} y J.C. Mora Palma^b

^a UGC de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b UGC de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Alta Resolución de Écija, Écija, España

Recibido el 4 de diciembre de 2022; aceptado el 2 de mayo de 2023

Disponible en Internet el 1 de junio de 2023

PALABRAS CLAVE

Fezolinetant;
Neurona KNDy;
Antagonista del
receptor NK3;
Sofocos;
Menopausia;
Síntomas
vasomotores

Resumen La menopausia es el cese fisiológico de la menstruación que puede presentarse en las mujeres entre los 42 y 58 años con una sintomatología diversa. La clínica más frecuente es la vasomotora, que puede afectar en gran medida a la calidad de vida de las mujeres. Tradicionalmente se ha usado la terapia hormonal sustitutiva, que se considera el tratamiento más efectivo. Sin embargo, existe una serie de contraindicaciones por las que se debe plantear el uso de una terapia no hormonal. Actualmente estas opciones son subóptimas en efectividad y tolerancia, por lo que se está investigando acerca de nuevos tratamientos como el fezolinetant, un antagonista del receptor de neuroquinina 3. Para dilucidar dichas investigaciones se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos. Aunque aún queda por establecer su seguridad y efectos a largo plazo, la terapia con fezolinetant parece ser prometedora en pacientes en las que no se puede usar terapia hormonal. Disminuye la sintomatología vasomotora moderada o grave desde el primer día de tratamiento de manera estadísticamente significativa al compararla con placebo y con otros tratamientos no hormonales, con un buen perfil de tolerancia y escasos efectos secundarios. Sin embargo, este medicamento aún se encuentra en ensayos de fase III, por lo que se necesita continuar con su estudio.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Fezolinetant;
KNDy neuron;
NK3 receptor
antagonist;
Hot flashes;
Menopause;
Vasomotor symptoms

Fezolinetant: A new treatment being studied for menopause

Abstract Menopause is the physiological cessation of menstruation that can occur in women between 42 and 58 years of age with diverse symptoms. The most common clinic is vasomotor, which can greatly affect the quality of life of women. Traditionally, hormone replacement therapy has been used and is considered the most effective treatment. However, there are contraindications for which the use of non-hormonal therapy should be considered. Nowadays, these options are suboptimal in terms of effectiveness and tolerance, which is why research is being carried out on new treatments such as fezolinetant, a neurokinin 3 receptor antagonist.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pabluqgon@gmail.com (P. Luque González).

To elucidate these investigations a bibliographic search has been carried out in the main databases. Although its safety and long-term effects remain to be established, fezolinetant looks promising in patients for whom hormonal therapy cannot be used. It decreases statistically significant the moderate or severe vasomotor symptoms from the first day of treatment when compared with placebo and with other non-hormonal treatments with a good tolerance profile and few side effects. However, this drug is still in phase III trials, so it needs to continue with its study.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La menopausia se define como el cese permanente y fisiológico de la menstruación¹. Se debe al cese gradual de la función ovárica y suele presentarse entre los 42 y 58 años, con una edad media de inicio de 51 años^{2,3}. Tanto en el periodo de transición denominado perimenopausia como durante la menopausia puede presentarse una serie de síntomas que afectan de manera perjudicial a la calidad de vida de las mujeres³. Aunque tienden a desaparecer con el tiempo, muchas veces el primer año, tienen una mediana de duración de 7,4 años en Estados Unidos, e incluso a veces persisten más de 10 años³⁻⁵.

La sintomatología más frecuente es la vasomotora (70-80%), que consiste en sofocos y/o sudores nocturnos, aunque también se presenta dolor osteoarticular, cefalea, déficit de atención, disminución de la libido, sequedad vaginal e incluso parestesias o arritmias^{3,6}.

Entre el 10 y el 20% de las mujeres no toleran bien la sintomatología vasomotora⁷. Mientras que la sintomatología leve puede tratarse con la modificación de los hábitos y estilos de vida, como evitar el alcohol y las especias y fomentar el ejercicio y la pérdida de peso, los síntomas moderados o graves pueden requerir tratamiento médico (hormonal o no)⁶.

Existe una serie de tratamientos que se han usado para aliviar esta clínica. Tradicionalmente la terapia de sustitución hormonal con estrógenos es el tratamiento más efectivo. Ayuda a paliar los efectos de la osteoporosis, reduciendo la pérdida ósea y el riesgo de fractura ósea, e incluso es eficaz para el síndrome genitourinario de la menopausia o para prevenir enfermedades cardiovasculares^{4,8,9}. Tras el posterior análisis secundario de los resultados del estudio *Women's Health Initiative* (WHI) publicado en 2002, quedó claro que los riesgos de esta terapia son bajos en aquellas mujeres sanas menores de 60 años o dentro de los 10 primeros años de la menopausia, sin presentar mayor riesgo de enfermedad coronaria o de mortalidad^{10,11}.

Sin embargo, existe una serie de contraindicaciones para iniciar este tratamiento sustitutivo, como la existencia de un antecedente de tromboembolismo venoso, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular o cáncer de mama, de endometrio u otro cáncer dependiente de estrógenos.

También se debe evitar en aquellas pacientes con coagulopatía, hepatopatía, hipertensión arterial no tratada o hipersensibilidad a este tipo de terapia¹¹.

Para estas mujeres en las que no se puede implantar una terapia hormonal existe una serie de posibilidades terapéuticas no hormonales para tratar los síntomas del climaterio⁴.

Se han usado otros tratamientos farmacológicos para estos síntomas, como la terapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN), pregabalina o gabapentina. Incluso han demostrado su ayuda para reducir dicha sintomatología terapias a base de plantas, como el uso de cimicifuga (*Cimicifuga racemose*) y el trébol rojo (*Trifolium pretense*)^{3,7,12}.

Sin embargo, estas opciones no hormonales tienen una eficacia o tolerabilidad subóptimas, por lo que se precisa la investigación sobre otros tratamientos que puedan resultar efectivos y mejorar la calidad de vida de las mujeres⁷.

En base a esto surge la necesidad de fomentar la investigación de otras sustancias y moléculas, como por ejemplo los antagonistas del receptor de neuroquinina 3 (NK3R). El denominado fezolinetant es el fármaco que cuenta con mayor desarrollo clínico en la actualidad¹³.

A continuación, se realiza una revisión de la literatura disponible sobre este agente, con el objetivo de ayudar a difundir las últimas novedades en el tratamiento de la menopausia.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura disponible en las bases de datos PubMed, MEDLINE, Scielo y Embase, para identificar artículos publicados en inglés o en español que incluyeran los términos «fezolinetant» y «menopause» y abordaran el uso de este tratamiento y los detalles sobre su investigación. Dicha revisión se ha realizado en base a las directrices de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA). Se seleccionaron los escasos artículos publicados desde su primera descripción en la literatura en 2015 hasta diciembre de 2022 con la finalidad de recoger la última evidencia sobre el tema.

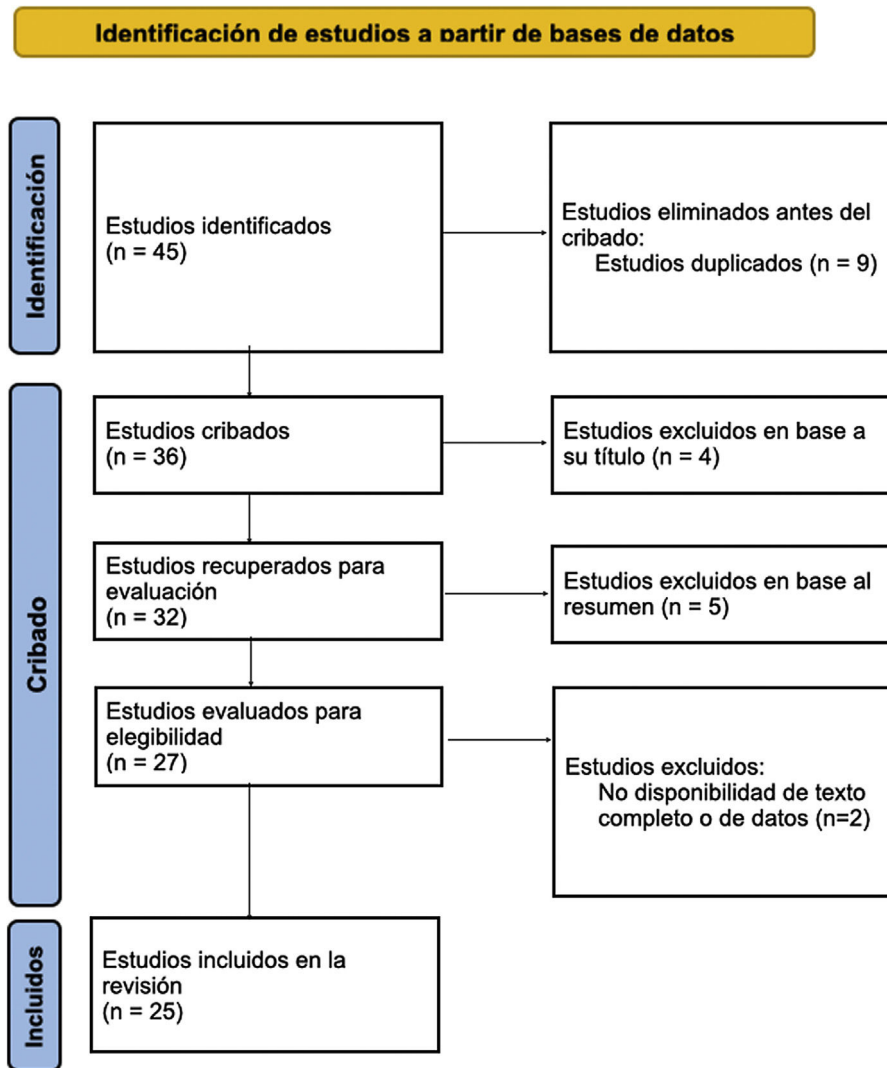


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA que resume el proceso de búsqueda.

Resultados

Se obtuvieron 45 artículos, aunque se excluyeron aquellos trabajos duplicados o de escasa relevancia, incluyendo finalmente 25 (fig. 1). En la tabla 1 se registran las características y resultados principales de los 4 estudios más importantes hasta la fecha sobre el uso de fezolinetant en pacientes, siendo todos estos ensayos aleatorizados con doble ciego y controlados con placebo¹⁴⁻¹⁷.

El primer ensayo¹⁴ en humanos con fezolinetant fue bien tolerado con dosis que alcanzaban hasta los 180 mg al día. Informó de una biodisponibilidad rápida, con una farmacocinética lineal y sin acumulación de fármaco pese a su administración oral diaria, con un efecto rápidamente reversible. Este tratamiento disminuyó de forma dosis-dependiente la LH basal plasmática (no la FSH) y en consecuencia disminuyó el estradiol y la progesterona en mujeres y la testosterona en hombres. Este efecto se relacionó en mujeres con una prolongación del ciclo menstrual, impidiendo la maduración folicular y la ovulación, además de una disminución del engrosamiento endometrial.

Uno de los primeros ensayos clínicos de fase 2 de Depypere et al.¹⁵ incluyó 87 pacientes de entre 40 y 65 años con síntomas vasomotores moderados o graves (7 o más sofocos o sudores nocturnos diarios durante 7 días consecutivos), en las que comparó el uso de una dosis de 90 mg de fezolinetant intravenoso dos veces al día con placebo durante 12 semanas. Se demostró la disminución significativa de la aparición de síntomas vasomotores frente a placebo ($-26,5$ vs. $-12,2$, $p < 0,001$) y de su frecuencia diaria (5 episodios menos por día), lo que se tradujo en una mejoría de la calidad de vida desde el primer día del tratamiento. El fármaco fue bien tolerado, siendo los síntomas gastrointestinales (diarrea, molestia abdominal, parestesia oral) el efecto secundario más frecuente con una prevalencia del 23,3%, además de cefalea o artralgias.

Uno de los ensayos clínicos más grande hasta la fecha sobre el uso de fezolinetant oral se publicó en 2020¹⁶. Consistió en un estudio doble ciego con 352 mujeres posmenopáusicas con síntomas vasomotores moderados o graves asignadas al azar al uso de placebo o de fezolinetant en dosis de 15, 30, 60 o 90 mg dos veces al día o dosis de 30,

Tabla 1 Resumen de las principales características y resultados de los estudios más importantes sobre el uso clínico de fezolinetant

Estudio	Objetivo	Muestra	Dosis (oral)	Resultados	Conclusiones
Fraser et al. 2016 ¹⁴	Evaluar la seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de las gonadotropinas y las hormonas sexuales después de la administración de dosis únicas y múltiples de fezolinetant	41 hombres y 24 mujeres de 18-45 años	Hombres: 1.ª parte: 3, 6, 12, 23, 46, 90 y 180 mg en dosis única vs. placebo 2.ª parte: 20, 60 y 180 mg diarios durante 10 días vs. placebo Mujeres: 20, 60 y 180 mg diarios durante 21 días vs. placebo	Semivida plasmática media: todas las dosis 2,8-4,2 horas Efecto hormonal: - Disminución de LH: Dosis única: a partir de dosis de 6 mg a las 3 horas ($p < 0.01$) Dosis múltiple: a las 3, 4 y 6 horas ($p < 0,05$) - Disminución de testosterona: Dosis única (46, 90 y 180 mg): a las 8 horas ($p < 0,01$) Dosis múltiple: a las 8 horas ($p < 0,05$) Semivida plasmática media: dosis 20 y 60 mg 4,2-4,8 horas; dosis 180 mg 6,3-7,1 horas Efecto hormonal: - Disminución de LH: con dosis 60 y 180 mg a las 4 y 6 horas ($p < 0,05$) - Recuperación de LH a niveles iniciales a las 16 horas - Disminución de estradiol y progesterona: con dosis 60 y 180 mg entre las 6-24 horas ($p < 0,05$)	La administración oral de fezolinetant suprimió el eje hipotálamo-pituitario-gonadal
Depypere et al. 2019 ¹⁵	Evaluar la seguridad y eficacia de fezolinetant sobre la gravedad y frecuencia de SVM/G en mujeres menopáusicas	De 122 sujetos se aleatorizaron 87 mujeres menopáusicas sanas entre 40-65 años con SVM/G	Durante 12 semanas: 90 mg de fezolinetant dos veces al día (43 mujeres, 93% completó el estudio) vs. placebo (44 mujeres, 91% completó el estudio)	Disminución significativa de frecuencia de SVM/G semanales: - Fezolinetant: 93% durante 12 semanas. De media de 80,7 episodios/semana al inicio a 5,7 en la semana 12 - Placebo: 46% durante 12 semanas. De media 72 episodios/semana al inicio a 39 en la semana 12 Principales efectos secundarios: - Gastrointestinales: 10 (23,3% fezolinetant) vs. 4 (9,1% placebo) - Infecciones: 11 (25,6%) vs. 13 (29,5%) - Trastorno musculoesquelético: 7 (16,3%) vs. 9 (20,5%) - Cefalea: 7 (16,2%) vs. 6 (13,6%) - Hipertransaminasemia: 5 (11,95%) vs. 1 (2,3%)	Fezolinetant redujo rápida y significativamente los SVM/G

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Objetivo	Muestra	Dosis (oral)	Resultados	Conclusiones
Fraser et al. 2020 ¹⁶	Evaluar la eficacia y seguridad de varias dosis y regímenes de dosificación de fezolinetant en el tratamiento de SVM/G asociados con la menopausia y su efecto en la frecuencia y gravedad de estos	352 mujeres de 40-65 años con SVM/G	Durante 12 semanas: Fezolinetant 15, 30, 60, 90 mg dos veces al día o 30, 60, 120 mg diarios vs. placebo	Disminución de frecuencia de SVM/G en -1,9 a -3,5/día en semana 4 (disminución 62-81%) y -1,8 a -2,6/día en semana 12 (disminución 74-87%) vs. placebo (39% y 55%, respectivamente) ($p < 0,05$) Disminución de gravedad de síntomas de -0,4 a -1 en semana 4 ($p < 0,05$) y de -0,2 a -0,6 en semana 12 ($p < 0,05$ para 60 y 90 mg dos veces al día y 60 mg diarios) Efectos secundarios que obligaron a la interrupción del tratamiento: hipertransaminasemia (5 mujeres), vértigo (2), cefalea (2), depresión (2)	Fezolinetant es una terapia eficaz y bien tolerada que consigue una reducción rápida de SVM/G usando distintas dosis y posología
Shapiro et al. 2022 ¹⁷	Evaluar la eficacia y seguridad de fezolinetant en frecuencia y severidad de SVM/G asociados con la menopausia	500 mujeres de 40-65 años con SVM/G	Durante 12 semanas: Fezolinetant dosis de 30 o 45 mg diarios (166 y 167 mujeres, respectivamente) vs. placebo (167)	Disminución de frecuencia y gravedad de síntomas con fezolinetant vs. placebo ($p < 0,001$) en semanas 4 / 12: - 30 mg: -1,82 / -1,86 - 45 mg: -2,55 / -2,53	Las dosis de fezolinetant de 30 mg y 45 mg fueron eficaces para el tratamiento de SVM/G

SVM/G: síntomas vasomotores moderados/graves.

60 o 120 mg en pauta única diaria. El efecto del uso de este tratamiento durante 12 semanas con todas las dosis referidas fue superior al del placebo tanto en la disminución de los sofocos como en la mejora de la calidad de vida, con una menor interferencia de los síntomas en la vida diaria. Se redujo la frecuencia de síntomas vasomotores entre -1,9 y -3,5 al día en la semana 4 y entre -1,8 y -2,6 al día en la semana 12 ($p < 0,05$ frente a placebo). En general se encontró la disminución estadísticamente significativa de al menos el 50% de los síntomas en el 81,4-94,7% con el tratamiento frente al 58,5% con placebo^{7,17,18}.

Un estudio¹⁷ doble ciego publicado en 2022 en fase III incluyó 500 mujeres de 40 a 65 años con sintomatología vasomotora de moderada a grave con un promedio mínimo de 7 sofocos diarios. Aleatorizó la administración de placebo (167 pacientes) o fezolinetant en dosis de 30 o 45 mg diarios (166 y 167, respectivamente). Ambas dosis de fármaco disminuyeron significativamente tanto la frecuencia como la gravedad de la sintomatología en las semanas 4 y 12 de tratamiento frente al placebo, sin presentar efectos secundarios importantes.

Discusión

El NK3R es un receptor que se expresa principalmente en el sistema nervioso central y en otros órganos como el

intestino, la vejiga o el tracto genital reproductivo. En la etiología de los síntomas vasomotores de la menopausia parece estar implicada la vía de señalización de la neuroquinina B (NKB), cuya regulación se ve alterada con la disminución de estrógenos y provoca la activación de las neuronas del centro termorregulador del hipotálamo denominadas KNDy (kisspeptina/neuroquinina B/dynorfina)^{6,19,20}, volviéndolas hipertróficas e hiperactivas y aumentando la señalización al núcleo preóptico medio hipotalámico (MnPO)²¹.

Fezolinetant (ESN364) es un antagonista de este receptor (NK3Ra) que bloquea la señalización de NKB de manera selectiva y reversible y que puede ayudar por tanto a disminuir la sintomatología climatérica^{13,20,22}. Los primeros estudios en pacientes con este fármaco han informado de una reducción de los sofocos y una mejora de la calidad de vida de las mujeres. Se han observado ciertos efectos secundarios, como hipertransaminasemia transitoria, náuseas, diarrea, cefalea y tos, aunque suele ser un fármaco bien tolerado^{19,18}.

Un estudio con modelos de ratas ovariectomizadas demostró que la administración repetida de fezolinetant puede atenuar significativamente los síntomas similares a los sofocos (aumento de la temperatura de la piel de la cola) al suprimir la activación de las neuronas hipotalámicas KNDy y MnPO²¹, además de reducir significativamente los niveles de LH en plasma²³. Tras este hallazgo se inició el estudio

de este nuevo fármaco en humanos. Desde entonces se ha demostrado su eficacia y beneficio en mujeres posmenopáusicas para mejorar la sintomatología vasomotora moderada o grave, tanto en su frecuencia como en su gravedad¹⁴⁻¹⁷.

Como alternativa a la terapia hormonal se ha usado el tratamiento con ISRS (paroxetina, citalopram y escitalopram), ISRSN (venlafaxina, desvenlafaxina), oxibutinina, clonidina o gabapentina. Los dos primeros grupos de fármacos se han demostrado beneficiosos, disminuyendo los sofocos aproximadamente 1,5 por día en comparación con placebo, con pocos efectos secundarios (náuseas o disminución de la libido). El resto son también efectivos, aunque se reportan efectos secundarios más frecuentes, como boca seca, dificultad para la micción y dolor abdominal en el caso de la oxibutinina, cefalea, boca seca e insomnio con clonidina y somnolencia o mareos con gabapentina^{24,25}.

Existe escasa bibliografía que compare estos fármacos con el fezolinetant. En cuanto al tratamiento de los síntomas vasomotores con ISRSN, se realizó una revisión de 7 ensayos aleatorizados con ISRSN y 4 de NK3Ra⁷. Con la administración de estos últimos se objetivó una mayor disminución desde el inicio del tratamiento en la frecuencia y gravedad de los sofocos en comparación con ISRSN (62-93% vs. 48-67%), con una mejor tolerabilidad.

Aunque queda por establecer la seguridad a largo plazo del uso de fezolinetant, los ensayos clínicos hasta la fecha muestran una visión optimista sobre su uso clínico. Se requieren estudios con mayor tamaño muestral y duración antes de la implementación clínica del fármaco, que actualmente se encuentra en ensayos internacionales de fase III¹³.

Conclusiones

Fezolinetant es un fármaco antagonista de NK3R que, aunque sigue en estudio, parece reducir de manera rápida y significativa los síntomas vasomotores tanto moderados como graves, con un buen perfil de tolerabilidad y seguridad. Aunque se necesitan más ensayos para confirmarlo, los primeros resultados respaldan su potencial como una opción de tratamiento no hormonal eficaz que pueda mejorar la calidad de vida de las mujeres menopáusicas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The menopause transition: signs, symptoms and management options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:1-15, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa764>.
2. Nguyen TM, Do TTT, Tran TN, Kim JH. Exercise and quality of life in women with menopausal symptoms: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:7049, <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17197049>.
3. Kenda M, Glavac NK, Nagy M, Sollner Dolenc M. Herbal products used in menopause and for gynecological disorders. *Molecules.* 2021;26:7421, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26247421>.
4. Paciuc J. Hormone therapy in menopause. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1242:89-120, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-38474-6_6.
5. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175:531-9.
6. Patel B, Dhillon WS. Menopause review: Emerging treatments for menopausal symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;81:134-44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.10.010>.
7. Menown SJ, Tello JA. Neurokinin 3 receptor antagonists compared with serotonin norepinephrine reuptake inhibitors for non-hormonal treatment of menopausal hot flashes: A systematic qualitative review. *Adv Ther.* 2021;38:5025-45, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-021-01900-w>.
8. Pinkerton JV. Hormone therapy for postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2020;382:446-55, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1714787>.
9. The NHTSAP. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24:728-53, <http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>.
10. Flores VA, Pal L, Manson JE. Hormone therapy in menopause: Concepts, controversies, and approach to treatment. *Endocr Rev.* 2021;42:720-52, <http://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnab011>.
11. Mehta J, Kling JM, Manson JE. Risks benefits, and treatment modalities of menopausal hormone therapy: Current concepts. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:564781, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.564781>.
12. Djapardjy V, Panay N. Alternative and non-hormonal treatments to symptoms of menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;81:45-60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.09.012>.
13. Depypere H, Lademacher C, Siddiqui E, Fraser GL. Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Expert Opin Investig Drugs.* 2021;30:681-94, <http://dx.doi.org/10.1080/13543784.2021.1893305>.
14. Fraser GL, Ramael S, Hoveyda HR, Gheyle L, Combalbert J. The NK3 receptor antagonist ESN364 suppresses sex hormones in men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:417-26, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-3621>.
15. Depypere H, Timmerman D, Donders G, Sieprath P, Ramael S, Combalbert J, et al. Treatment of menopausal vasomotor symptoms with fezolinetant, a neurokinin 3 receptor antagonist: A Phase 2a Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:5893-905, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2019-00677>.

16. Fraser GL, Lederman S, Waldbaum A, Kroll R, Santoro N, Lee M, et al. A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause*. 2020;27:382–92, <http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001510>.
17. Shapiro M, Johnson K, Nappi RE, Neal-Perry G, Stute P, Thurston RC, et al. A Phase-3, randomized, placebo-controlled, 12-week, double-blind study to assess efficacy and safety of fezolinetant, a neurokinin-3 receptor antagonist, in women with moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause. *JOGC*. 2022;44:627, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2022.02.103>.
18. Fraser G, Lederman S, Waldbaum A, Lee M, Skillern L, Ramael S. The neurokinin 3 receptor antagonist, fezolinetant, is effective in treatment of menopausal vasomotor symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study. *J Womens Health*. 2019;28:15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.04.081>.
19. Ye L, Knox B, Hickey M. Management of menopause symptoms and quality of life during the menopause transition. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022;51:817–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2022.04.006>.
20. Carpenter JS. Fezolinetant findings can fuel future instrumentation inquiries. *Menopause*. 2020;27:1347, <http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001648>.
21. Tahara A, Takamatsu H, Ohtake A, Tanaka-Amino K, Kaku S. Effects of neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant on hot flash-like symptoms in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol*. 2021;905:174207, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174207>.
22. Hoveyda HR, Fraser GL, Dutheuil G, El Bousmaqui M, Korac J, Lenoir F, et al. Optimization of novel antagonists to the neurokinin-3 receptor for the treatment of sex-hormone disorders (part II). *ACS Med Chem Lett*. 2015;6:736–40.
23. Tahara A, Tanaka-Amino K, Ohtake A, Takamatsu H, Kaku S. Fezolinetant attenuates hot flash-like symptoms via inhibition of neuronal activity in the median preoptic nucleus in ovariectomized rats. *Menopause*. 2020;27:12 (1467).
24. Reed SD. Recent advances in the treatment of vasomotor symptoms-nonhormonal therapies. *Menopause*. 2020;27:12 (1448–1449).
25. Solis M. Managing menopause: treating hot flushes without hormones. *Pharma J*. 2022;309:796.