

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lynkuet 60 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула съдържа 60 mg елинзанетант (elinzanetant).

Помощно вещество с известно действие

Всяка мека капсула съдържа 71 mg сорбитол (Е 420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула (капсула)

Непрозрачна, червена, продълговата, с дължина приблизително 24 mm и с диаметър 11 mm, с отпечатан в бяло надпис „EZN60“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Lynkuet е показан за лечение на умерени до тежки вазомоторни симптоми (ВМС):

- свързани с менопауза (вж. точка 5.1);
- предизвикани от адювантна ендокринна терапия (АЕТ) във връзка с рак на гърдата (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната дневна доза е 120 mg (две капсули от 60 mg) елинзанетант, приемани преди лягане.

Ползите от симптоматичното лечение трябва да се оценяват периодично (например при рутинно и/или свързано с раковото заболяване проследяване), тъй като необходимостта от лечение може да варира при отделните пациенти или да се променя с времето.

Едновременно приложение с умерени инхибитори на CYP3A4

Препоръчителната дневна доза при употреба заедно с умерени инхибитори на CYP3A4 е 60 mg (една капсула от 60 mg) елинзанетант преди лягане (вж. точка 4.5). След преустановяване на приема на умерения инхибитор (след 3 до 5 полуживота на инхибитора) елинзанетант трябва да се прилага в обичайната доза от 120 mg веднъж дневно.

Пропусната доза

Ако е пропусната доза, следващата доза трябва да се приеме по график на следващия ден. Пациентите не трябва да приемат 2 дози в един и същи ден, за да компенсират пропуснатата доза.

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на елинзанетант при жени на възраст над 65 години не са установени. Не може да се направи препоръка за дозата при тази популация.

Чернодробно увреждане

Не се налага промяна на дозата при пациенти с лека степен на хронично чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh).

Елинзанетант не се препоръчва за употреба при пациенти с умерена (клас В по Child-Pugh) или тежка степен (клас С по Child-Pugh) на хронично чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерена до тежка степен (изчислена скорост на гломерулна филтрация (estimated glomerular filtration rate, eGFR) под 60 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане препоръчителната дневна доза е 60 mg (една капсула от 60 mg) елинзанетант, приемана преди лягане (вж. точка 5.2).

Не се налага промяна на дозата при пациенти с лека степен (eGFR 60 -89 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на елинзанетант в педиатричната популация за показанията умерени до тежки ВМС, свързани с менопауза или предизвикани от АЕТ.

Начин на приложение

Lynkuet е за перорално приложение.

Капсулите трябва да се приемат през устата веднъж дневно преди лягане.

Капсулите трябва да се поглъщат цели с вода. Капсулите не трябва да се разрязват, дъвчат или смачкват, тъй като съдържат маслен разтвор.

Капсулите могат да се приемат със или без храна (вж. точка 5.2), но не трябва да се приемат с грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Известна или подозирана бременност (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съпътстваща употреба с други лекарствени продукти

Инхибиторите на изоформата 3A4 на цитохром P450 (CYP3A4) може да понижат клирънса на елинзанетант, което води до по-голяма експозиция. Съпътстващата употреба на елинзанетант със силни инхибитори на CYP3A4 не се препоръчва. За съпътстваща употреба с умерени инхибитори на CYP3A4 намалете дозата на елинзанетант. (вж. точка 4.5).

Елинзанетант в комбинация с други лечения за рак на гърдата

Оценена е употребата на елинзанетант в комбинация с АЕТ, състояща се от ароматазни инхибитори или тамоксифен, със или без GnRH агонисти. Решението за лечение с елинзанетант на жени, които приемат лекарства, различни от оценените в клинични проучвания, трябва да се основава след разглеждане на съотношението полза/риск при всеки отделен пациент.

Съпътстваща употреба на хормонозаместителна терапия (ХЗТ) с естрогени за лечение на ВМС, свързани с менопауза

Съпътстващата употреба на елинзанетант и ХЗТ с естрогени не е проучена и следователно не се препоръчва. Може да се използват препарати за локално вагинално приложение.

Помощни вещества с известно действие

Сорбитол

Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза). Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху елинзанетант

Елинзанетант се метаболизира чрез CYP3A4 и е субстрат за транспортния протеин P-гликопротеин (P-gp).

Инхибитори на CYP3A4 (вещества, увеличаващи експозицията на елинзанетант)

Едновременното приложение на многократни дневни дози итраконазол (200 mg), силен инхибитор на CYP3A4 и на P-gp, и елинзанетант 120 mg води до увеличение приблизително 3,3 пъти на максималната концентрация (C_{max}) и между 4,6 и 6,3 пъти на площта под кривата концентрация-време (area under curve, AUC) на елинзанетант.

Прогнозните стойности от физиологично базирано фармакокинетично (ФБФК) моделиране след едновременно приложение на 120 mg елинзанетант с умерения инхибитор на CYP3A4 еритромицин показват 3-кратно увеличение на AUC и 2-кратно увеличение на C_{max} на елинзанетант. Прогнозните стойности от ФБФК моделиране след едновременно приложение на 60 mg елинзанетант с умерения инхибитор на CYP3A4 еритромицин показват 1,4 пъти увеличение на AUC и липса на увеличение на C_{max} на елинзанетант в сравнение със самостоятелно приложение на 120 mg елинзанетант. Прогнозните стойности от ФБФК след едновременно приложение на 120 mg елинзанетант със слабия инхибитор на CYP3A4 циметидин показват 1,5 пъти увеличение на AUC и 1,3 пъти увеличение на C_{max} на елинзанетант.

Елинзанетант не трябва да се прилага заедно със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. итраконазол, кларитромицин, ритонавир, кобицистат или рибоциклиб) (вж. точка 4.4).

Съпътстващата употреба на елинзанетант с грейпфрут (сок от грейпфрут) не се препоръчва.

При съпътстваща употреба с умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. еритромицин, ципрофлоксацин, флуконазол, верапамил) дневната доза елинзанетант е 60 mg (вж. точка 4.2).

Не се налага промяна на дозата при слаби инхибитори на CYP3A4.

Ефекти на елинзанетант върху други лекарствени продукти

Елинзанетант е слаб инхибитор на CYP3A4. Едновременното приложение на мидазолам, чувствителен субстрат на CYP3A4, и многократни дневни дози елинзанетант 120 mg води до увеличение 1,5 пъти на C_{max} и 1,8 пъти на AUC на мидазолам.

Изисква се повишено внимание при едновременно приложение на елинзанетант с чувствителни субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, фентанил или такролимус). Свързаната с това препоръка в продуктовата информация на тези субстрати на CYP3A4 трябва да се спазва.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Lynkuet е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). При настъпване на бременност по време на лечение с Lynkuet лечението трябва да бъде спряно. Липсват или има ограничени данни от употребата на елинзанетант при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. За тази популация се препоръчват нехормонални контрацептиви.

Кърмене

Не е известно дали елинзанетант/съответните метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на елинзанетант/съответните метаболити в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Lynkuet, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на елинзанетант върху фертилитета при хора. При проучването за фертилитета при женски плъхове елинзанетант не оказва влияние върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Елинзанетант повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Сънливост и умора са възможни нежелани реакции на елинзанетант. Поради тази причина жените трябва да бъдат съветвани да внимават, когато шофират или работят с машини, ако получат такива реакции по време на лечението с елинзанетант (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции ($\geq 5\%$) при лечение с елинзанетант са:

- при ВМС, свързани с менопауза: главоболие (7,8%) и умора (5,0%);
- при ВМС, предизвикани от АЕТ: умора (14,2%), сънливост (9,5%), диария (7,1%), депресия (6,2%) и мускулни спазми (5,2%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Профилът на безопасност на елинзанетант се основава на данни от жени, получили най-малко 1 доза 120 mg елинзанетант:

- 1 113 лекувани жени с ВМС, свързани с менопауза, в 3 клинични проучвания фаза III (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) и 1 клинично проучване фаза II (SWITCH-1) и
- 465 лекувани жени с ВМС, предизвикани от АЕТ, в отделно клинично проучване фаза III (OASIS 4).

Нежеланите реакции са изброени в таблица 1. Те са категоризирани по системо-органен клас по MedDRA. Нежеланите реакции са групирани по честота. Групите по честота са определени чрез следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Честота	ВМС, свързани с менопауза	ВМС, предизвикани от АЕТ
Психични разстройства	Чести		Депресия Депресивно настроение
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност Главоболие Сънливост	Замаяност Сънливост Световъртеж
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка Диария	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Чести		Повишена аланин аминотрансфераза (ALT)*
	Нечести	Повишена аланин аминотрансфераза (ALT)* Повишена аспартат аминотрансфераза (AST)*	Повишена аспартат аминотрансфераза (AST)*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив	Алопеция
	Нечести	Реакции на фоточувствителност*	Реакции на фоточувствителност*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми	Мускулни спазми
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести		Умора
	Чести	Умора	

* вижте „Описание на избрани нежелани реакции“

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на фоточувствителност

В сборните данни за безопасност до седмица 52 реакции на фоточувствителност са съобщени при 0,4% от пациентите, лекувани с елинзанетант, и при 0,1% от пациентите, лекувани с плацебо.

В проучването OASIS 4 до седмица 52 реакции на фоточувствителност са съобщени при 0,9% от пациентите, лекувани с елинзанетант, и при 0,6% от пациентите, лекувани с плацебо.

Повишени ALT и AST

В сборните данни за безопасност до седмица 52 терминът „повишена ALT“ е съобщен при 0,6% от пациентите, лекувани с елинзанетант, и при 0,5% от пациентите, лекувани с плацебо.

Терминът „повишена AST“ е съобщен при 0,4% от пациентите, лекувани с елинзанетант, и при 0,5% от пациентите, лекувани с плацебо.

В проучването OASIS 4 до седмица 52 терминът „повишена ALT“ е съобщен при 1,1% от пациентите, лекувани с елинзанетант, и при 0,6% от пациентите, лекувани с плацебо. Терминът „повишена AST“ е съобщен при 0,6% от пациентите, лекувани с елинзанетант, и при нито един от пациентите, лекувани с плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Единични дози елинзанетант до 600 mg са изследвани в клинични проучвания при здрави доброволци.

Нежеланите реакции при по-високи дози са сходни с наблюдаваните при терапевтични дози, но възникват малко по-често и с умерено по-висок интензитет. Безопасността и поносимостта на многократни дози до 240 mg, прилагани веднъж дневно в продължение на 5 дни, са сходни в сравнение с препоръчителната дневна доза 120 mg елинзанетант.

В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава внимателно и трябва да се обмисли поддържащо лечение на базата на признаците и симптомите.

Няма специфичен антидот на Lynkuet.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други гинекологични средства, други гинекологични средства, АТС код: G02CX07.

Механизъм на действие

Елинзанетант е нехормонален, селективен неврокинин 1 (NK-1) и 3 (NK-3) рецепторен антагонист. Той блокира NK-1 и NK-3 рецепторите, предаващи сигнали на киспептин/неврокинин В/динорфин (kisspeptin/neurokinin B/dynorphin, KNDy) невроните, което се предполага че нормализира невронната активност, участваща в терморегулирането и регулирането на съня.

Фармакодинамични ефекти

Не се наблюдава клинично значимо удължаване на QTc интервала след еднократно перорално приложение на елинзанетант при дози до 5 пъти максималната препоръчителна доза.

При здрави жени в пременопауза, които са приемали елинзанетант в продължение на повече от 21 дни, резултатите показват промени в плазмените концентрации на половите хормони (т.е. дозозависими понижения на лутеинизиращия хормон (ЛН), естрадиола и прогестерона) и удължаване на менструалния цикъл. Наблюдаваните промени в женските полови хормони съответстват на очакваните фармакологични ефекти на елинзанетант върху хипоталамичните киспептин, неврокинин В и динорфин неврони.

При жени в постменопауза, лекувани с елинзанетант, се наблюдава преходно понижение на нивата на лутеинизиращия хормон (ЛХ). Не се наблюдават значими промени в нивата на

естрогена, фоликулостимулиращия хормон (ФСХ) и тестостерона в тази популация. Тези ефекти не са клинично значими.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на умерени до тежки ВМС, свързани с менопауза (OASIS 1-3)

Ефикасността и безопасността на елинзанетант при лечение на умерени до тежки ВМС, свързани с менопауза, са проучени в 3 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания фаза III (OASIS 1, 2 и 3).

В OASIS 1 и 2 общо 796 жени в постменопауза са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават 120 mg елинзанетант или плацебо веднъж дневно преди лягане в продължение на 12 седмици, последвано от лечение с елинзанетант в продължение на 14 седмици или общ период на лечение до 26 седмици. Жени с най-малко 50 умерени до тежки ВМС, включително нощни ВМС, седмично са включени в OASIS 1 и 2.

В OASIS 3 общо 628 жени в постменопауза са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават 120 mg елинзанетант или плацебо веднъж дневно преди лягане в продължение на 52 седмици. За включване в проучването не се изисква минимален брой ВМС.

В проучванията OASIS 1 и 2 следните демографски характеристики на пациентите са балансирани между групите на лечение. Средната възраст на жените е 54,6 години (диапазон 40-65 години). Повечето жени са от европейската раса (80,4%), 17,1% с афроамерикански произход, 0,5% с азиатски произход и 8,5% с испански или латиноамерикански етнически произход. Популацията на проучването включва жени в постменопауза със спонтанна аменорея в продължение на ≥ 12 последователни месеца (62,1%), спонтанна аменорея/хистеректомия в продължение на ≥ 6 месеца с FSH > 40 IU/l (29,4%) или едно-/двустранична оофоректомия (20,6%). 31,4% са използвали предишна хормонозаместителна терапия (ХЗТ).

Първичните крайни точки за ефикасност в OASIS 1 и 2 са средната промяна в честотата на умерени до тежки ВМС от изходното ниво до седмици 4 и 12, включително дневни и нощни ВМС, измерени с помощта на ежедневен дневник на горещите вълни (hot flash daily diary, HFDD).

В OASIS 1 и 2 жените, лекувани с елинзанетант, показват статистически значимо намаление на честотата на умерени до тежки ВМС от изходното ниво до седмици 4 и 12 в сравнение с плацебо. Резултатите по отношение на промяната в средната честота на умерени до тежки ВМС за 24 часа от OASIS 1 и 2 са показани в таблица 2.

Таблица 2: Средна промяна в честотата на умерени до тежки ВМС от изходното ниво до седмици 4 и 12 (OASIS 1 и 2)

Показател	OASIS 1		OASIS 2		Сборни данни от проучванията (OASIS 1 и 2)	
	Елинза-нетант 120 mg (N=199)	Плацебо (N=197)	Елинза-нетант 120 mg (N=200)	Плацебо (N=200)	Елинза-нетант 120 mg (N=399)	Плацебо (N=397)
За 24 часа						
Изходно ниво						
Средна стойност (SD)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Промяна от изходното ниво до седмица 4						
LS-средна стойност (SE)	-7,60 (0,43)	-4,31 (0,43)	-8,58 (0,49)	-5,54 (0,49)	-8,05 (0,34)	-4,94 (0,34)
Разлика в LS-средните стойности спрямо плацебо (SE)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
95% ДИ	-4,47; -2,10		-4,40; -1,68		-4,06; -2,16	
p-стойност ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^б	
Промяна от изходното ниво до седмица 12						
LS-средна стойност (SE)	-8,66 (0,58)	-5,44 (0,59)	9,72 (0,50)	-6,48 (0,49)	-9,16 (0,39)	-5,97 (0,39)
Разлика в LS-средните стойности спрямо плацебо (SE)	-3,22 (0,81)		3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
95% ДИ	-4,81; -1,63		4,60; -1,88		-4,26; -2,13	
p-стойност ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^б	

^a едностранна p-стойност ($\alpha = 0,025$)

^б номинална p-стойност

ДИ: доверителен интервал, LS-средна стойност: средна стойност по метода на най-малките квадрати, оценена от смесен модел за анализ на ковариацията с повтарящи се измервания, SD: стандартно отклонение, SE: стандартна грешка

В OASIS 1 и 2 жените, лекувани с елинзанетант, показват статистически значими резултати в сравнение с плацебо по отношение на основните вторични крайни точки:

- намаление на честотата на умерени до тежки ВМС от изходното ниво до седмица 1;
- намаление на тежестта на умерени до тежки ВМС от изходното ниво до седмици 4 и 12;
- подобрение в общия T-скор от PROMIS SD SF 8b (нарушения на съня) от изходното ниво до седмица 12;
- подобрение в общия скор от MENQOL (свързано с менопаузата качество на живот) от изходното ниво до седмица 12.

Резултатите от OASIS 1 и 2 са показани в таблица 3.

Таблица 3: Основни вторични крайни точки (OASIS 1 и 2)

Показател	OASIS 1		OASIS 2		Сборни данни от проучванията (OASIS 1 и 2)	
	Елинза-нетант (N=199)	Плацебо (N=197)	Елинза-нетант (N=200)	Плацебо (N=200)	Елинза-нетант 120 mg (N=399)	Плацебо (N=397)
За 24 часа						
Честота на ВМС – изходно ниво						
Средна стойност (SD)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Честота на ВМС – промяна от изходното ниво до седмица 1						

LS-средна стойност (SE)	-5,13 (0,33)	-2,68 (0,33)	-4,93 (0,39)	-3,28 (0,39)	-5,01 (0,26)	-2,98 (0,26)
Разлика в LS-средните стойности спрямо плацебо (SE)	-2,45 (0,46)		-1,66 (0,55)		-2,03 (0,37)	
95% ДИ	-3,36; -1,55		-2,73; -0,58		-2,75; -1,31	
р-стойност ^а	< 0,0001		0,0013		< 0,0001 ^б	
Тежест на ВМС – изходно ниво						
Средна стойност (SD) ^в	2,56 (0,22)	2,53 (0,23)	2,53 (0,24)	2,54 (0,24)	2,54 (0,23)	2,53 (0,24)
Тежест на ВМС – промяна от изходното ниво до седмица 4						
LS-средна стойност (SE) ^в	-0,55 (0,04)	-0,17 (0,05)	-0,56 (0,05)	-0,30 (0,05)	-0,55 (0,03)	-0,24 (0,03)
Разлика в LS-средните стойности спрямо плацебо (SE)	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,07)		-0,32 (0,05)	
95% ДИ	-0,51; -0,26		-0,39; -0,11		-0,41; -0,22	
р-стойност ^а	< 0,0001		0,0002		< 0,0001 ^б	
Тежест на ВМС – промяна от изходното ниво до седмица 12						
LS-средна стойност (SE) ^в	-0,80 (0,06)	-0,33 (0,06)	-0,71 (0,07)	-0,41 (0,06)	-0,80 (0,04)	-0,37 (0,05)
Разлика в LS-средните стойности спрямо плацебо (SE)	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,06)	
95% ДИ	-0,64; -0,31		-0,56; -0,20		-0,55; -0,30	
р-стойност ^а	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^б	
За 7 дни						
Общ Т-скор от PROMIS SD SF 8b – изходно ниво						
Средна стойност (SD)	61,0 (7,7)	60,2 (7,2)	61,7 (6,2)	60,7 (7,2)	61,4 (7,0)	60,5 (7,2)
Общ Т-скор от PROMIS SD SF 8b – промяна от изходното ниво до седмица 12						
LS-средна стойност (SE)	-10,41 (0,60)	-4,83 (0,62)	-10,28 (0,54)	-5,97 (0,53)	-10,33 (0,40)	-5,39 (0,41)
Разлика в LS-средните стойности спрямо плацебо (SE)	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
95% ДИ	-7,18; -3,98		-5,77; -2,86		-6,02; -3,85	
р-стойност ^а	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^б	
Общ скор от MENQOL – изходно ниво						
Средна стойност (SD)	4,56 (1,27)	4,49 (1,31)	4,48 (1,14)	4,49 (1,17)	4,52 (1,20)	4,49 (1,24)
Общ скор от MENQOL – промяна от изходното ниво до седмица 12						
LS-средна стойност (SE)	-1,36 (0,08)	-0,94 (0,08)	-1,29 (0,09)	-1,00 (0,08)	-1,32 (0,06)	-0,96 (0,06)
Разлика в LS-средните стойности спрямо плацебо (SE)	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
95% ДИ	-0,64; -0,20		-0,53; -0,07		-0,52; -0,20	
р-стойност ^а	< 0,0001		0,0059		< 0,0001 ^б	

^а едностранна р-стойност ($\alpha=0,025$)

^б номинална р-стойност

^в съобщени с използване на оценъчни скали - 1 (леки) до 3 (тежки); данни от *post-hoc* анализ, използващ умерени до тежки ВМС

ДИ: доверителен интервал, LS-средна стойност: средна стойност по метода на най-малките квадрати, оценена от смесен модел за анализ на ковариацията с повтарящи се измервания, MENQOL: специфичен въпросник за качеството на живот по време на менопаузата, PROMIS SD SF 8b: информационна система за измерване на съобщавани от пациентите резултати - нарушения на съня - кратка форма с 8 елемента (8b), SD: стандартно отклонение, SE: стандартна грешка

Лечение на умерени до тежки ВМС, предизвикани от адювантна ендокринна терапия (OASIS 4)

Ефикасността и безопасността на елинзанетант при лечение на умерени до тежки ВМС, предизвикани от адювантна ендокринна терапия, са проучени в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза III (OASIS 4) при жени със или изложени на висок риск от развитие на рак на гърдата, положителен за хормонален рецептор. Общо 474 жени са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават 120 mg елинзанетант или плацебо веднъж дневно преди лягане в продължение на 12 седмици, последвано от лечение с елинзанетант в продължение на 40 седмици за общ период на лечение до 52 седмици. От тях 473 жени са с анамнеза за рак на гърдата и 1 жена е с висок риск от развитие на рак на гърдата. Жени с най-малко 35 умерени до тежки ВМС, включително нощни ВМС, седмично са включени в OASIS 4. Всички жени получават едновременно адювантна ендокринна терапия с тамоксифен (55,4%) или ароматазни инхибитори (44,6% напр. анастрозол), както със, така и без употребата на аналози на гонадотропин-освобождаващ хормон (gonadotropin-releasing hormone, GnRH).

Като цяло демографските характеристики на пациентките са балансирани между групите на лечение. Средната възраст на жените е 51 години (диапазон 28-70 години), като 18 жени (3,8%) са на 65 или повече години. Повечето жени са от европейската раса (88,2%), 1,5% с афроамерикански произход, 0,4% с азиатски произход и 2,5% с испански или латиноамерикански етнически произход. Популацията на проучването включва жени с предишна хистеректомия (12,4%) или предишна едно-/двустранна оофоректомия (12,2%).

От 474-те жени 321 (67,7%) са класифицирани като жени без детероден потенциал, а 153 (32,3%) са класифицирани като жени с детероден потенциал (ЖДП). При жените, класифицирани като ЖДП, се изисква използване на високоефективен метод за контрацепция.

Първичните крайни точки за ефикасност са средната промяна в честотата на умерени до тежки ВМС от изходното ниво до седмици 4 и 12, включително дневни и нощни ВМС, измерени с помощта на ежедневен дневник на горещите вълни (HFDD).

В OASIS 4 жените, лекувани с елинзанетант, показват статистически значимо намаление на честотата на умерени до тежки ВМС от изходното ниво до седмици 4 и 12 в сравнение с плацебо, с траен ефект до седмица 50. Резултатите по отношение на промяната в средната честота на умерени до тежки ВМС за 24 часа от OASIS 4 са показани в таблица 4.

Таблица 4: Средна промяна в честотата на умерени до тежки ВМС от изходното ниво до седмици 4 и 12 (OASIS 4)

Показател	OASIS 4	
	Елинзанетант 120 mg (N=316)	Плацебо (N=158)
За 24 часа		
Изходно ниво		
Средна стойност (SD)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Промяна от изходното ниво до седмица 4		
LS-средна стойност (SE)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
Разлика в LS-средните стойности спрямо плацебо (SE)	-3,48 (0,44)	
95% ДИ	-4,35; -2,61	
p-стойност ^a	< 0,0001	
Промяна от изходното ниво до седмица 12		
LS-средна стойност (SE)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
Разлика в LS-средните стойности спрямо плацебо (SE)	-3,38 (0,43)	
95% ДИ	-4,21; -2,54	
p-стойност ^a	< 0,0001	

^a едностранна p-стойност ($\alpha = 0,025$)

ДИ: доверителен интервал, LS-средна стойност: средна стойност по метода на най-малките квадрати, оценена от смесен модел за анализ на ковариацията с повтарящи се измервания, SD: стандартно отклонение, SE: стандартна грешка

В OASIS 4 жените, лекувани с елинзанетант, показват статистически значими резултати в сравнение с плацебо по отношение на основните вторични крайни точки:

- подобрение в общия T-скор от PROMIS SD SF 8b (нарушения на съня) от изходното ниво до седмица 12;
- подобрение в общия скор от MENQOL (свързано с менопаузата качество на живот) от изходното ниво до седмица 12.

Съответните резултати от OASIS 4 са в съответствие с наблюдаваните резултати при пациенти с умерени до тежки ВМС, свързани с менопауза (OASIS 1 и 2). Резултатите от основните вторични крайни точки от OASIS 4 са показани в таблица 5.

Таблица 5: Основни вторични крайни точки (OASIS 4)

Показател	OASIS 4	
	Елинзанетант 120 mg (N=316)	Плацебо (N=158)
За 7 дни		
Общ Т-скор от PROMIS SD SF 8b – изходно ниво		
Средна стойност (SD)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
Общ Т-скор от PROMIS SD SF 8b – промяна от изходното ниво до седмица 12		
LS-средна стойност (SE)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
Разлика в LS-средните стойности спрямо плацебо (SE)	-6,12 (0,70)	
95% ДИ	-7,49; -4,75	
p-стойност ^a	< 0,0001	
Общ скор от MENQOL – изходно ниво		
Средна стойност (SD)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
Общ скор от MENQOL – Промяна от изходното ниво до седмица 12		
LS-средна стойност (SE)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
Разлика в LS-средните стойности спрямо плацебо (SE)	-0,68 (0,10)	
95% ДИ	-0,88; -0,48	
p-стойност ^a	< 0,0001	

^a едностранна p-стойност ($\alpha=0,025$)

ДИ: доверителен интервал, LS-средна стойност: средна стойност по метода на най-малките квадрати, оценена от смесен модел за анализ на ковариацията с повтарящи се измервания, MENQOL: специфичен въпросник за качеството на живот по време на менопаузата, PROMIS SD SF 8b: информационна система за измерване на съобщавани от пациентите резултати - нарушения на съня - кратка форма с 8 елемента (8b), SD: стандартно отклонение, SE: стандартна грешка

Безопасност по отношение на ендометриума

Безопасността по отношение на ендометриума е оценена главно в клиничното проучване OASIS 3 чрез трансвагинален ултразвук и 142 ендометриални биопсии, взети на 52-рата седмица след лечението с елинзанетант. Трансвагиналният ултразвук не показва увеличена дебелина на ендометриума. Няма случаи на хиперплазия на ендометриума или злокачествено заболяване на базата на ендометриалните биопсии.

Безопасност по отношение на гърдите

В клиничното проучване OASIS 4 до седмица 52, съобщената степен на рецидив на рак на гърдата е била 0,4% при пациенти използващи тамоксифен и 1,9% при пациенти използващи ароматазни инхибитори в сравнение със съответно 3,4% и 2,1% в публикуваната литература.

Безопасност по отношение на костната система

Безопасността на елинзанетант по отношение на костната система е оценена при 343/628 жени в клиничното проучване OASIS 3 чрез измерване на костната минерална плътност (КМП). След 52-седмично лечение наблюдаваната средна процентна промяна от изходното ниво в КМП при лечение с елинзанетант е сравнима с тази при плацебо и е в рамките на очакваните, свързани с възрастта промени за 1 година.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Lynkuet във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на умерени до тежки ВМС, свързани с менопауза или предизвикани от адювантна ендокринна терапия във връзка с рак на гърдата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Елинзанетант меки желатинови капсули показва пропорционално на дозата увеличение на C_{max} в дозовия диапазон от 25 mg до 600 mg. AUC се увеличава пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 25 mg до 120 mg и повече от пропорционалното на дозата в дозовия диапазон от 160 mg до 600 mg.

Плазмени концентрации на елинзанетант в стационарно състояние се достигат 5-7 дни след прилагане на дневната доза, с кумулиране < 2 пъти.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на елинзанетант е 52%.

Прилагането на 120 mg елинзанетант с храна намалява C_{max} с 60-70% и $AUC_{(0-24)}$ с 20-40%, но не е наблюдаван ефект върху AUC. T_{max} се променя от 1-1,5 часа на гладно до 3-4 часа след хранене. Не се очаква ефектът на храната да е от клинично значение за ефикасността. Lynkuet може да се прилага със или без храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Свързването на елинзанетант с плазмените протеини е високо (> 99%) и се повлиява от колебания в циркадния ритъм. Съотношението кръв-плазма е между 0,6 и 0,7. Средният обем на разпределение на елинзанетант в стационарно състояние след интравенозно приложение (V_{ss}) е 137 l, показващо екстензивно извънсъдово разпределение. Експозицията на елинзанетант в мозъка при хора е доказана чрез клинични проучвания с позитронно-емисионна томография (ПЕТ).

Биотрансформация

Елинзанетант се метаболизира главно чрез CYP3A4, като се получават 3 активни метаболита (M30/34 [13,7%], M27 [7,6%], M18/21 [4,9%]). Елинзанетант също така се метаболизира в малка степен чрез CYP3A5 и UDP-глюкуронилтрансферази (UGT). Активните метаболити имат сходен потенциал за свързване с човешките NK-1 и NK-3 рецептори в сравнение с елинзанетант и допринасят с < 50% за фармакологичния ефект. Съотношението на тези метаболити спрямо основното съединение в плазмата е приблизително 0,39.

Елиминиране

Елинзанетант се елиминира главно по метаболитен път. Клирънсът на елинзанетант след единична доза, приложена интравенозно, е 8,77 l/h. След перорално приложение на елинзанетант приблизително 90% от дозата се екскретира във фекалиите (главно под формата на метаболити) и по-малко от 1% в урината. Полуживотът на елинзанетант е приблизително 45 часа при жени с ВМС след многократни дози и 11,2 до 33,8 часа при здрави доброволци след единична доза.

Транспортери

In vitro елинзанетант е субстрат за транспортера Р-гликопротеин (P-gp). Не се очаква клинично значимо взаимодействие с инхибитори и индуктори на Р-gp поради високия трансмембранен пермеабилитет на елинзанетант и елиминирането му главно по метаболитен път.

Чернодробно увреждане

В клинично фармакокинетично проучване, след приложение на многократни дози 120 mg елинзанетант при пациенти с хронично чернодробно увреждане клас А по Child-Pugh (лека степен), средната $C_{\max}$ на елинзанетант се увеличава 1,2 пъти, а $AUC_{(0-24)}$ се увеличава 1,5 пъти в сравнение със здрави доброволци с нормална чернодробна функция. При пациенти с хронично чернодробно увреждане клас В по Child-Pugh (умерена степен) средната $C_{\max}$ и $AUC_{(0-24)}$ на елинзанетант се увеличават 2,3 пъти.

Елинзанетант не е проучен при пациенти с хронично чернодробно увреждане клас С по Child-Pugh (тежка степен).

Бъбречно увреждане

В клинично фармакокинетично проучване, след приложение на единична доза 120 mg елинзанетант при пациенти с умерена степен ($eGFR$ 30-59 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане, средната $C_{\max, \text{unbound}}$ на елинзанетант се увеличава 2,3 пъти, а AUC_{unbound} се увеличава 2,2 пъти. При пациенти с тежка степен ($eGFR$, по-малка от 30 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане, средната $C_{\max, \text{unbound}}$ и AUC_{unbound} на елинзанетант се увеличават 1,9 пъти.

Елинзанетант не е проучен при пациенти с бъбречно заболяване в терминален стадий ($eGFR$ < 15 ml/min/1,73 m²).

Ефекти, свързани с възраст, раса и телесно тегло

Няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на елинзанетант от възрастта (22 до 75 години), расата (бели, чернокожи или афроамериканци, азиатци) и телесното тегло (45 до 129 kg).

Инхибиторен и индукционен потенциал спрямо ензими и транспортери

In vitro проучванията показват, че при максимални концентрации в червата, елинзанетант е инхибитор на CYP3A4 и транспортерите Р-гликопротеин (Р-gp) и BCRP. При максимални концентрации в порталната вена елинзанетант е инхибитор на OATP1B1 и 1B3. При максимални системни концентрации елинзанетант е директен и времезависим инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на транспортерите Р-gp, BCRP, OATP1B3 и MATE1. Елинзанетант не е индуктор чрез AhR, CAR или PXR при клинично значими концентрации.

Проведени са клинични проучвания, изследващи инхибиторния потенциал на елинзанетант спрямо CYP3A4 (еднократно и многократно приложение на елинзанетант) и транспортерите Р-gp (дабигатран етексилат) и BCRP, OATP1B1 и 1B3 (розувастатин). Елинзанетант е слаб инхибитор на CYP3A4, като е използван мидазолам като индексен субстрат ($C_{\max}$ се увеличава 1,1 до 1,5 пъти, а AUC се увеличава 1,4 до 1,8 пъти). Елинзанетант не повлиява фармакокинетиката на дабигатран етексилат, който е използван като референтен субстрат на Р-gp. Елинзанетант повишава фармакокинетиката на розувастатин (субстрат на BCRP, OATP1B1 и 1B3) 1,2 до 1,3 пъти.

Не е проведено специално клинично проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство по отношение на MATE1. Не е наблюдаван обаче ефект върху креатининовия клирънс в клинично проучване при супратерапевтични дози 600 mg. Като цяло това показва, че наблюдаваният *in vitro* потенциал за взаимодействие не е клинично значим.

В проучване OASIS 4 са събрани оскъдни кръвни проби и са изследвани концентрациите на тамоксифен и неговите метаболити (N-десметилтамоксифен, 4-хидрокситамоксифен и ендоксифен). Не е наблюдаван ефект върху плазмените концентрации на тамоксифен и неговите метаболити в стационарно състояние при едновременно приложение с елинзанетант.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за фототоксичност, генотоксичност и потенциал за злоупотреба.

Системна токсичност

Проучвания за токсичност при многократно прилагане са проведени при плъхове и дългоопашати макаци.

При женски плъхове ежедневното приложение на елинзанетант в продължение на 4 седмици при дози, представляващи 40 пъти $AUC_{(0-24)}$ при терапевтичната доза при хора, показват муцификация на вагиналният епител, атрофия на матката и персистиращи жълти тела.

В единично 13-седмично проучване при плъхове с прилагане два пъти дневно, ежедневното приложение на елинзанетант при дози, представляващи 4 пъти (мъжки животни) или 7 пъти (женски животни) $AUC_{(0-24)}$ при терапевтичната доза при хора, води до неволеви мускулни контракции от ден 24 при 10/88 животни, които по-късно имат и конвулсии от ден 34. В същото проучване ежедневното приложение на елинзанетант при дози, равни на или по-високи от 16 пъти $AUC_{(0-24)}$ при терапевтичната доза при хора, показва дегенерация и некроза на скелетната мускулатура. Конвулсии се наблюдават и в 2-годишно проучване при плъхове при дози, равни на или по-високи от 20 пъти $AUC_{(0-24)}$ при терапевтичната доза при хора.

При дългоопашати макаци ежедневното приложение на елинзанетант в продължение на 39 седмици с прилагане два пъти дневно при дози, равни на или по-високи от 60 mg/kg/ден, показват намалена циклична активност на яйчниците. В същото проучване приложението на елинзанетант 80 mg/kg/ден води до диария. Диария не се наблюдава при доза, по-ниска от 60 mg/kg/ден, въпреки 1,8-пъти по-високата системна експозиция.

Ембриотоксичност/тератогенност/репродуктивна токсичност

При проучванията за токсичност за ембриофеталното развитие с елинзанетант при плъхове и зайци няма данни за ембриофетална токсичност при дози, водещи до експозиции съответно 16 пъти и 1 път по-високи от $AUC_{(0-24)}$ при терапевтичната доза при хора.

При проучванията за фертилитета и ранното ембрионално развитие при женски плъхове се наблюдава увеличен процент предимплантационна и постимплантационна загуба на ембриона, водеща до намален брой на родените малки и по-малко фетално телесно тегло при дозата, водеща до 16 пъти по-висока експозиция от $AUC_{(0-24)}$ при терапевтичната доза при хора. Тези ефекти не се наблюдават след прилагане на доза, водеща до 4 пъти по-висока експозиция от $AUC_{(0-24)}$ при терапевтичната доза при хора.

При проучванията за пре- и постнаталното развитие при плъхове женски плъхове от F_0 показват постимплантационна загуба, увеличаване на продължителността на гестацията, забавено раждане и дистокия, както и по-ниско тегло на малките при дози, водещи до 23 пъти по-висока експозиция от $AUC_{(0-24)}$ при терапевтичната доза при хора (граница на безопасност 6,7 пъти по-висока при нивото без наблюдаван нежелан ефект (NOAEL)). На постнатален ден 5 се наблюдава увеличаване на общата загуба на малки, както и съответно понижаване на жизнеспособността на малките в диапазона на терапевтичната експозиция при хора.

След приложение на радиоизотопно маркиран елинзанетант на плъхове в период на лактация, приблизително 6% от дозата елинзанетант се екскретира в млякото.

При плъхове се наблюдава намаляване на производството на мляко при майките при клинично значими дози.

Канцерогенност

В 2-годишно проучване за канцерогенност на елинзанетант при плъхове се съобщава за увеличаване на неоплазмите и лимфомите на матката. Находките се наблюдават при дози, отговарящи на най-малко 29 пъти по-висока от общата $AUC_{(0-24)}$ при терапевтичната доза при хора и следователно не се считат за клинично значими. Тези ефекти не се наблюдават при дози, 7 пъти $AUC_{(0-24)}$ при терапевтичната доза при хора. Увеличената честота на неоплазми на матката при възрастни плъхове, подложени на репродуктивно стареене с изразено понижение на телесното тегло, наподобява ефектите, наблюдавани при проучвания при плъхове с ограничен хранителен прием и хронична, медикаментозно-индуцирана хипопрولاктинемия, специфичен за плъховете начин на действие, който не е значим за хора.

Не се наблюдават свързани с лекарството неоплазми до най-високата доза, 3 пъти (мъжки животни) или 2 пъти (женски животни) $AUC_{(0-24)}$ при терапевтичната доза при хора, в 26-седмичното проучване за канцерогенност на елинзанетант при трансгенни мишки.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Проучванията за оценка на риска за околната среда показват, че елинзанетант може да представлява риск за водната среда (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

α -Токоферол рацемат (E 307)
Макроголглицериди каприлокапрати
Глицеролов монокаприлокапрат
Глицеролов моноолеат (E 471)
Полисорбат 80 (E 433)

Състав на капсулата

Желатин
Смес от сорбитол, течен, частично дехидратиран (E 420) – глицерол (E 422)
Железен оксид, червен (E 172)
Железен оксид, жълт (E 172)
Средноверижни триглицериди
Фосфатидилхолин разтвор 53% в средноверижни триглицериди
Титанов диоксид (E 171)

Печатарско мастило

Макрогол 400 (E 1521)
Поли(винилацетат) фталат
Пропиленгликол (E 1520)
Титанов диоксид (E 171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/PCFTE-алуминий/PET/хартия, съдържащ 12 меки капсули (6 × 2 като единична доза).

Всяка опаковка съдържа 24 или 60 меки капсули.

Всяка груповая опаковка съдържа 180 (3 опаковки по 60) меки капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1991/001 - Lynkuet 60 mg - 24 меки капсули
EU/1/25/1991/002 - Lynkuet 60 mg - 60 меки капсули
EU/1/25/1991/003 - Lynkuet 60 mg - 180 меки капсули

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 ноември 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ
НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум)

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lynkuet 60 mg меки капсули
елинзанетант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка капсула съдържа 60 mg елинзанетант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сорбитол. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Мека капсула (капсула)

Групова опаковка: 180 (3 опаковки по 60) меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Не разрязвайте, не дъвчете и не смачквайте капсулите.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1991/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Lynkuet

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – МЕЖДИННА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lynkuet 60 mg меки капсули
елинзанетант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка капсула съдържа 60 mg елинзанетант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сорбитол. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Мека капсула (капсула)

Част от 3-месечна опаковка, съдържаща 60 меки капсули. Не се предлага за индивидуална продажба.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Не разрязвайте, не дъвчете и не смачквайте капсулите.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1991/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Lynkuet

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lynkuet 60 mg меки капсули
елинзанетант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка капсула съдържа 60 mg елинзанетант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сорбитол. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Мека капсула (капсула)

24 меки капсули
60 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Не разрязвайте, не дъвчете и не смачквайте капсулите.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1991/001
EU/1/25/1991/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Lynkuet

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lynkuet 60 mg капсули
елинзанетант

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Lynkuet 60 mg меки капсули елинзанетант (elinzanetant)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Lynkuet и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lynkuet
3. Как да приемате Lynkuet
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lynkuet
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Lynkuet и за какво се използва

Lynkuet съдържа активното вещество елинзанетант. То е нехормонално лекарство.

Използва се за лечение на **умерени до тежки вазомоторни симптоми**:

- свързани с менопауза;
- предизвикани от така наречената адювантна ендокринна терапия за рак на гърдата. Това са антихормонални лекарства (като тамоксифен или анаastroзол), които предотвратяват завръщането на рака след противоракова терапия.

Вазомоторните симптоми представляват внезапно усещане за топлина или силна горещина, главно по лицето, врата или гърдите, и изпотяване през деня и нощта, наречено „горещи вълни“ или „нощно изпотяване“.

Как действа Lynkuet

Активното вещество в Lynkuet – елинзанетант, действа чрез блокиране на активността на определени нервни клетки в мозъка (така наречените кинпептин/неврокинин В/динорфин неврони), които участват в регулирането на телесната температура и съня. Чрез блокирането на тези нервни клетки Lynkuet помага за контролиране на горещите вълни и нощното изпотяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lynkuet

Не приемайте Lynkuet ако

- сте алергични към елинзанетант или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Lynkuet, ако:

- приемате определени лекарства, които пречат на нормалната работа на чернодробния ензим CYP3A4. Тези лекарства може да доведат до по-дълъг престой на Lynkuet в организма, което може да повиши риска от нежелани реакции. Например такива са лекарствата, използвани за лечение на инфекции, като итраконазол, кларитромицин, ритонавир, кобицистат, или за лечение на рак на гърдата, като рибоциклиб.
- приемате хормонозаместителна терапия с естрогени (лекарства, използвани за лечение на симптоми на естрогенен дефицит).

Ако не сте сигурни дали приемате такива лекарства, говорете с Вашия лекар.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и Lynkuet

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, които се отпускат по или без лекарско предписание или витамини, хранителни добавки или билкови лекарства.

Възможно е някои лекарства да повлияят начина на действие на Lynkuet или Lynkuet да повлияе начина на действие на тези лекарства. Те може да включват лекарства за:

- лечение на бактериални инфекции, като итраконазол, кларитромицин, еритромицин, ципрофлоксацин, флуконазол;
- лечение на инфекции с ХИВ, като ритонавир, кобицистат;
- лечение на рак на гърдата, като рибоциклиб;
- лечение на високо кръвно налягане, болка в областта на гърдите и сърцебиене, като верапамил;
- предотвратяване на отхвърлянето на орган след трансплантация, като циклоспорин, такролимус;
- лечение на дълготрайна (хронична) болка, като фентанил.

Lynkuet с храна и напитки

Не яжте грейпфрут и не пийте сок от грейпфрут, докато приемате това лекарство. Това е така, защото грейпфрутът също пречи на нормалната работа на ензима CYP3A4 и може да доведе до по-дълъг престой на Lynkuet в организма. Това може да повиши риска от нежелани реакции.

Бременност и кърмене

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна, или ако смятате, че може да сте бременна.

Ако можете да забременеете, Вие или Вашият партньор трябва да използвате ефективен метод за контрацепция, за да се предотврати бременност, докато приемате това лекарство. Попитайте Вашия лекар за най-добрия за Вас начин за предпазване от бременност.

Ако забременеете, докато приемате това лекарство, спрете да го приемате и говорете с Вашия лекар.

Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Ако чувствате умора или сънливост, докато приемате това лекарство, трябва да внимавате изключително много, когато шофирате или работите с машини.

Lynkuet съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 71 mg сорбитол във всяка капсула. Сорбитолът е източник на фруктоза. Сорбитолът може да промени ефективността на други перорални лекарства, когато ги приемате едновременно.

3. Как да приемате Lynkuet

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Трябва да приемате една доза (2 капсули) от това лекарство всеки ден преди лягане.

Говорете с Вашия лекар, ако:

- приемате това лекарство заедно с други лекарства;
- имате бъбречни проблеми.

Вашият лекар може да намали дневната Ви доза до 1 капсула всеки ден преди лягане.

Гълтайте капсулата(ите) цяла (цели) с чаша вода. Не разрязвайте, не дъвчете и не смачквайте капсулата(ите) поради нейния (техния) маслен състав.

Ако сте приели повече от необходимата доза Lynkuet

Приемът на повече от необходимата доза Lynkuet може да повиши вероятността за възникване на нежелани реакции или да направи нежеланите реакции по-тежки. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако сте приели твърде голямо количество от това лекарство.

Ако сте пропуснали да приемете Lynkuet

Ако сте пропуснали да приемете доза преди лягане, вземете следващата доза по план на следващия ден. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Lynkuet

Не спирайте приема на Lynkuet, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите. Ако искате да спрете да приемате това лекарство преди да сте завършили лечението, първо говорете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При пациенти с умерени до тежки вазомоторни симптоми, свързани с менопауза, са наблюдавани следните нежелани реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- коремна болка
- диария
- замаяност
- умора
- главоболие
- мускулни спазми
- кожен обрив
- сънливост

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- увеличаване на нивата на определени чернодробни ензими (АЛАТ или АСАТ)
- повишена чувствителност на кожата към слънце

При пациенти с умерени до тежки вазомоторни симптоми, предизвикани от адювантна ендокринна терапия, са наблюдавани следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- умора

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- депресия, депресивно настроение
- диария
- увеличаване на нивата на определени чернодробни ензими (АЛАТ)
- замаяност
- косопад
- мускулни спазми
- сънливост
- усещане за виене на свят

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- увеличаване на нивата на определени чернодробни ензими (АСАТ)
- повишена чувствителност на кожата към слънце

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Lynkuet

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху всеки блистер след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Lynkuet

- Активно вещество: елинзанетант. Всяка мека капсула съдържа 60 mg елинзанетант.
- Други съставки: α-токоферол рацемат (E 307), макроголглицериди каприлокапрати, желатин, глицеролов монокаприлокапрат, глицеролов моноолеат (E 471), червен железен оксид (E 172), жълт железен оксид (E 172), макрогол 400 (E 1521), средноверижни триглицериди, смес от частично дехидратиран течен сорбитол (E 420) - глицерол (E 422), фосфатидилхолин разтвор 53% в средноверижни триглицериди, полисорбат 80 (E 433), поли(винилацетат) фталат, пропиленгликол (E 1520), титанов диоксид (E 171).

Вижте точка 2, „Lynkuet съдържа сорбитол“ за повече информация.

Как изглежда Lynkuet и какво съдържа опаковката

Меките капсули (капсули) са непрозрачни, червени и продълговати. Те са означени с отпечатан в бяло надпис „EZN60“.

Предлагат се в блистери от PVC/PCTFE-алуминий/PET/хартия в картонени опаковки с 24 или 60 меки капсули, или като групова опаковка със 180 (3 опаковки по 60) меки капсули. Всеки блистер съдържа 6 × 2 капсули като единична доза.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer-Hungária Kft.
Tel.: +36 1 487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.