

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lynkuet 60 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje 60 mg elinzanetantu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna měkká tobolka obsahuje 71 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka (tobolka)

Neprůhledná červená podlouhlá tobolka přibližně 24 mm dlouhá a o průměru 11 mm, s bílým potiskem „EZN60“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lynkuet je indikován k léčbě středně těžkých až těžkých vazomotorických příznaků (*vasomotor symptoms, VMS*):

- spojených s menopauzou (viz bod 5.1)
- způsobených adjuvantní endokrinní terapií (AET) související s karcinomem prsu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená denní dávka je 120 mg (dvě 60mg tobolky) elinzanetantu užívaného večer před spaním.

Přínos symptomatické léčby má být pravidelně vyhodnocován (např. při pravidelných kontrolních návštěvách nebo kontrolních návštěvách v rámci onkologického sledování), neboť potřeba léčby se může individuálně lišit nebo se v čase měnit.

Současné podávání se středně silnými inhibitory CYP3A4

Doporučená denní dávka při použití se středně silnými inhibitory CYP3A4 je 60 mg (jedna 60mg tobolka) elinzanetantu večer před spaním (viz bod 4.5). Po vysazení středně silného inhibitoru (po 3 až 5 poločasech inhibitoru) se má elinzanetant užívat v obvyklé dávce 120 mg jednou denně.

Vynechaná dávka

Při vynechání dávky je třeba užít další plánovanou dávku následující den.

Pacientky nemají užívat 2 dávky ve stejný den, aby nahradily vynechanou dávku.

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost elinzanetantu u žen ve věku nad 65 let nebyly stanoveny. U této populace nelze stanovit doporučené dávkování.

Porucha funkce jater

U pacientek s lehkou chronickou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) není nutná úprava dávky.

Používání elinzanetantu se nedoporučuje u pacientek se středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) nebo těžkou (třída C dle Childa a Pugh) chronickou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientek se středně těžkou až těžkou (eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin je doporučena denní dávka 60 mg (jedna 60mg tobolka) elinzanetantu večer před spaním (viz bod 5.2).

U pacientek se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²) není úprava dávky nutná.

Pediatrická populace

Použití elinzanetantu v indikacích středně těžkých až těžkých VMS spojených s menopauzou nebo způsobených AET není u pediatrické populace relevantní.

Způsob podání

Přípravek Lynkuet je určen k perorálnímu podání.

Tobolky se užívají perorálně jednou denně večer před spaním.

Tobolky se polykají celé a zapíjejí vodou. Tobolky se nesmí krájet, žvýkat nebo drtit, protože obsahují olejovitý roztok.

Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2), nemají se však užívat s grapefruem nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Zjištěné těhotenství nebo podezření na něj (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Současné užívání s jinými léčivými přípravky

Inhibitory izoformy 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) mohou snížit clearance elinzanetantu, což vede k vyšší expozici. Současné užívání elinzanetantu se silnými inhibitory CYP3A4 se nedoporučuje. Při současném užívání s mírnými inhibitory CYP3A4 se má dávka elinzanetantu snížit (viz bod 4.5).

Elinzanetant v kombinaci s jinými způsoby léčby karcinomu prsu

Užívání elinzanetantu bylo hodnoceno v kombinaci s AET zahrnující inhibitory aromatázy nebo tamoxifen, s agonisty GnRH nebo bez nich. Rozhodnutí podávat elinzanetant ženám, které užívají jiné léky než ty, které byly posuzovány v klinických studiích, má být založeno na individuálním posouzení přínosu a rizika.

Souběžné použití hormonální substituční terapie (HRT) obsahující estrogeny k léčbě VMS spojených s menopauzou).

Souběžné užívání elinzanetantu a HRT nebylo zkoumáno, a proto se současné užívání nedoporučuje. Lze použít lokální vaginální přípravky.

Pomocné látky se známým účinkem

Sorbitol

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na elinzanetant

Elinzanetant je metabolizován prostřednictvím CYP3A4 a je substrátem pro transportní protein P-glykoprotein (P-gp).

Inhibitory CYP3A4 (látky zvyšující expozici elinzanetantu)

Současné podávání vícečetných denních dávek itraconazolu (200 mg), silného inhibitoru CYP3A4, a 120 mg elinzanetantu vedlo k přibližně 3,3násobnému zvýšení C_{max} a 4,6násobnému až 6,3násobnému zvětšení plochy pod křivkou (AUC) elinzanetantu.

Předpovědi vycházející z fyziologicky založených farmakokinetických modelů (PBPK) po současném podání 120 mg elinzanetantu se středně silným inhibitorem CYP3A4 erythromycinem ukázaly 3násobné zvýšení AUC a 2násobné zvýšení C_{max} elinzanetantu. PBPK predikce po současném podání 60 mg elinzanetantu se středně silným inhibitorem CYP3A4 erythromycinem ukázaly 1,4násobné zvýšení AUC a nulové zvýšení C_{max} ve srovnání s podáním 120 mg elinzanetantu samotného. PBPK predikce po současném podání 120 mg elinzanetantu se slabým inhibitorem CYP3A4 cimetidinem ukázaly 1,5násobné zvýšení AUC a 1,3násobné zvýšení C_{max} elinzanetantu.

Elinzanetant se nemá užívat současně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. itraconazolem, klarithromycinem, ritonavirem, kobicistatem nebo ribociklibem) (viz bod 4.4).

Nedoporučuje se současné užívání elinzanetantu s grapefruitu (grapefruitovou šťávou).

Při současném užívání se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. s erythromycinem, ciprofloxacinem, flukonazolem, verapamilem) je denní dávka elinzanetantu 60 mg (viz bod 4.2).

U slabých inhibitorů CYP3A4 není nutná úprava dávky.

Účinky elinzanetantu na jiné léčivé přípravky

Elinzanetant je slabým inhibitorem CYP3A4. Současné podávání midazolamu, citlivého substrátu CYP3A4, a vícečetných denních dávek 120 mg elinzanetantu vedlo k 1,5násobnému zvýšení C_{max} a 1,8násobnému zvýšení AUC midazolamu.

Při současném podávání elinzanetantu s citlivými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým oknem (např. cyklosporin, fentanyl nebo takrolimus) je nutná opatrnost. Je třeba dodržovat příslušná doporučení uvedená v informacích o přípravku pro tyto substráty CYP3A4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Lynkuet je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Pokud dojde k otěhotnění v průběhu léčby přípravkem Lynkuet, je nutno léčbu ukončit.

Údaje o podávání elinzanetantu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci. Pro tuto populaci se doporučuje nehormonální antikoncepce.

Kojení

Není známo, zda se elinzanetant/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Farmakokinetické údaje dostupné u zvířat prokázaly vylučování elinzanetantu/metabolitů do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Lynkuet.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje o vlivu elinzanetantu na lidskou fertilitu.

Ve studii fertility u samic potkanů neměl elinzanetant vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Elinzanetant má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Možnými nežádoucími účinky elinzanetantu jsou somnolence a únava. Pokud tedy ženy během léčby elinzanetantem pociťují takové účinky, je třeba je poučit, aby byly při řízení nebo obsluze strojů opatrné (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 5\%$) elinzanetantu jsou:

- u VMS spojených s menopauzou: bolest hlavy (7,8 %) a únava (5,0 %)
- u VMS způsobených AET: únava (14,2 %), somnolence (9,5 %), průjem (7,1 %), deprese (6,2 %) a svalový spazmus (5,2 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil elinzanetantu je založen na údajích od žen, které dostaly alespoň 1 dávku 120 mg elinzanetantu:

- 1 113 léčených žen s VMS spojenými s menopauzou ve 3 klinických studiích fáze III (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) a 1 klinické studii fáze II (SWITCH 1) a
- 465 léčených žen s VMS způsobenými AET v samostatné klinické studii fáze III (OASIS 4).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 1. Jsou rozděleny do kategorií podle tříd orgánových systémů MedDRA. Nežádoucí účinky jsou rozděleny do skupin podle frekvence. Skupiny frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Frekvence	VMS spojené s menopauzou	VMS způsobené AET
Psychiatrické poruchy	Časté		Deprese Depresivní nálada
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať Bolest hlavy Somnolence	Závrať Somnolence Vertigo
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha Průjem	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Časté		Zvýšená hodnota alaninaminotransferázy (ALT) *
	Méně časté	Zvýšená hodnota alaninaminotransferázy (ALT) * Zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy (AST) *	Zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy (AST) *
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka	Alopecie
	Méně časté	Fotosenzitivní reakce *	Fotosenzitivní reakce *
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Svalové spazmy	Svalové spazmy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté		Únava
	Časté	Únava	

* Viz popis vybraných nežádoucích účinků

Popis vybraných nežádoucích účinků

Fotosenzitivní reakce

Ve sdružených datech o bezpečnosti za maximálně 52 týdnů byly fotosenzitivní reakce hlášeny u 0,4 % pacientek léčených elinzanetantem a u 0,1 % pacientek, které dostávaly placebo.

Ve studii OASIS 4 byly za maximálně 52 týdnů hlášeny fotosenzitivní reakce u 0,9 % pacientek léčených elinzanetantem a u 0,6 % pacientek, které dostávaly placebo.

Zvýšená hodnota ALT a AST

Ve sdružených datech o bezpečnosti za maximálně 52 týdnů byla zvýšená hodnota ALT hlášena u 0,6 % pacientek léčených elinzanetantem a u 0,5 % pacientek, které dostávaly placebo. Zvýšená hodnota AST byla hlášena u 0,4 % pacientek léčených elinzanetantem a u 0,5 % pacientek, které dostávaly placebo. Ve studii OASIS 4 byla za maximálně 52 týdnů hlášena zvýšená hodnota ALT u 1,1 % pacientek léčených elinzanetantem a u 0,6 % pacientek, které dostávaly placebo. Zvýšená hodnota AST byla hlášena u 0,6 % pacientek léčených elinzanetantem a u žádné pacientky z těch, které dostávaly placebo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích se zdravými dobrovolníky byly hodnoceny jednorázové dávky elinzanetantu až do 600 mg.

Nežádoucí účinky při vyšších dávkách byly podobné těm, které byly pozorovány u terapeutické dávky, ale vyskytovaly se o něco častěji a s mírně vyšší intenzitou. Bezpečnost a snášenlivost vícečetných denních dávek ve výši do 240 mg podávaných během 5 dnů byly podobné ve srovnání s doporučenou denní dávkou 120 mg elinzanetantu.

V případě předávkování je třeba pacienta pečlivě sledovat a na základě známek a příznaků zvážit podpůrnou léčbu.

Pro přípravek Lynkuet neexistuje žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná gynekologika, jiná gynekologika, ATC kód: G02CX07

Mechanismus účinku

Elinzanetant je nehormonální selektivní antagonist receptorů neurokininu 1 (NK-1) a 3 (NK-3). Blokuje signalizaci receptorů NK-1 a NK-3 na neuronech kisspeptinu / neurokininu B / dynorfinu (KNDy), o čem se předpokládá, že tím normalizuje aktivitu neuronů při regulaci teploty a spánku.

Farmakodynamické účinky

Po jednorázovém perorálním podání elinzanetantu v dávkách až do 5násobku maximální doporučené dávky nebylo pozorováno žádné klinicky významné prodloužení intervalu QTc.

U zdravých žen před menopauzou, které dostávaly elinzanetant po dobu 21 dnů, výsledky prokázaly změny koncentrace pohlavních hormonů v plazmě (tj. snížení LH, estradiolu a progesteronu v závislosti na dávce) a prodloužení menstruačního cyklu. Pozorované změny ženských pohlavních hormonů odpovídají předpokládaným farmakologickým účinkům elinzanetantu na hypothalamické neurony kisspeptinu, neurokininu B a dynorfinu.

U postmenopauzálních žen léčených elinzanetantem bylo pozorováno přechodné snížení hladiny luteinizačního hormonu (LH). V této populaci nebyly zaznamenány žádné výrazné změny hladiny estrogenu, folikulostimulačního hormonu (FSH) a testosteronu. Tyto účinky nejsou klinicky relevantní.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba středně těžkých až těžkých VMS spojených s menopauzou (OASIS 1-3)

Účinnost a bezpečnost elinzanetantu při léčbě středně těžkých až těžkých VMS spojených s menopauzou byly hodnoceny ve 3 randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích fáze III (OASIS 1, 2 a 3).

Ve studii OASIS 1 a 2 bylo celkem 796 postmenopauzálních žen randomizováno v poměru 1:1 k podávání 120 mg elinzanetantu nebo placebo jednou denně před spaním po dobu 12 týdnů, poté následovalo podávání elinzanetantu po dobu 14 týdnů, celkem tedy léčba trvala až 26 týdnů. Do studie OASIS 1 a 2 byly zařazeny ženy, které měly nejméně 50 středně těžkých až těžkých VMS, včetně nočních VMS, za týden.

Ve studii OASIS 3 bylo celkem 628 postmenopauzálních žen randomizováno v poměru 1 : 1 k podávání 120 mg elinzanetantu nebo placebo jednou denně před spaním po dobu 52 týdnů. Zařazení nevyžadovalo minimální počet VMS.

Ve studiích OASIS 1 a 2 byly vyrovnané následující demografické charakteristiky pacientek v jednotlivých léčebných skupinách. Průměrný věk žen byl 54,6 roku (rozmezí 40-65 let). Většina žen byla bělošské etnicity (80,4 %), 17,1 % černošské nebo afroamerické etnicity, 0,5 % asijské etnicity a 8,5 % žen hispánské nebo latinskoamerické etnicity. Hodnocená populace zahrnovala postmenopauzální ženy se spontánní amenoreou po dobu ≥ 12 po sobě následujících měsíců (62,1 %), se spontánní amenoreou / hysterektomií po dobu ≥ 6 měsíců s hodnotou FSH > 40 IU/l (29,4 %) nebo s prodělanou uni- či bilaterální ooforektomií (20,6 %). Celkem 34,1 % z nich už podstoupilo hormonální substituční terapii (HRT).

Primárními cílovými parametry účinnosti ve studiích OASIS 1 a 2 byla průměrná změna frekvence středně těžkých až těžkých VMS od výchozího stavu do 4. a 12. týdne, včetně denních a nočních VMS určovaných s pomocí deníku návalů horka (*hot flash daily diary*, HFDD).

Ve studiích OASIS 1 a 2 bylo u žen léčených elinzanetantem ve srovnání s placebem zaznamenáno statisticky významné snížení frekvence středně těžkých až těžkých VMS od výchozího stavu do 4. a 12. týdne. Výsledky změny průměrné frekvence středně těžkých až těžkých VMS za 24 hodin ze studií OASIS 1 a 2 jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Průměrná změna frekvence středně těžkých až těžkých VMS od výchozího stavu do 4. a 12. týdne (OASIS 1 a 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Sdružené studie (OASIS 1 a 2)	
Parametr	Elinzanetant 120 mg (n = 199)	Placebo (n = 197)	Elinzanetant 120 mg (n = 200)	Placebo (n = 200)	Elinzanetant 120 mg (n = 399)	Placebo (n = 397)
Za 24 hodin						
Výchozí stav						
Průměr (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)
Změna od výchozího stavu do 4. týdne						
Průměr dle metody LS (SE) ^c	-7,60 (0,43)	-4,31 (0,43)	-8,58 (0,49)	-5,54 (0,49)	-8,05 (0,34)	-4,94 (0,34)
V průměru dle metody LS rozdíl mezi placebem (SE)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
95% CI	-4,47; -2,10		-4,40; -1,68		-4,06; -2,16	
Hodnota p ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Změna od výchozího stavu do 12. týdne						
Průměr dle metody LS (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)
V průměru dle metody LS rozdíl mezi placebem (SE)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
95% CI	-4,81; -1,63		-4,60; -1,88		-4,26; -2,13	
Hodnota p ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	

^a jednostranná hodnota p ($\alpha = 0,025$)

^b nominální hodnota p

CI: interval spolehlivosti, LS-průměr: metoda nejmenších čtverců odhadnutý průměr ze smíšeného modelu pro analýzu kovariance s opakovanými měřeními, SD: směrodatná odchylka, SE: standardní chyba

Ve studiích OASIS 1 a 2 vykazovaly ženy léčené elinzanetantem ve srovnání s placebem statisticky významné výsledky u klíčových sekundárních cílových parametrů:

- snížení frekvence středně těžkých až těžkých VMS od výchozího stavu do 1. týdne,
- snížení závažnosti středně těžkých až těžkých VMS od výchozího stavu do 4. a 12. týdne,
- zlepšení celkového T-skóre v dotazníku PROMIS SD SF 8b (poruchy spánku) od výchozího stavu do 12. týdne,
- zlepšení celkového skóre v dotazníku MENQOL (kvalita života v souvislosti s menopauzou) od výchozího stavu do 12. týdne.

Výsledky ze studií OASIS 1 a 2 jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Klíčové sekundární cílové parametry (OASIS 1 a 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Sdružené studie (OASIS 1 a 2)	
Parametr	Elinzanetant 120 mg (n = 199)	Placebo (n = 197)	Elinzanetant 120 mg (n = 200)	Placebo (n = 200)	Elinzanetant 120 mg (n = 399)	Placebo (n = 397)
Za 24 hodin						
Frekvence VMS – ve výchozím stavu						
Průměr (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)
Frekvence VMS – změna od výchozího stavu do 1. týdne						
Průměr dle metody LS (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)
V průměru dle metody LS rozdíl mezi placebem (SE)	-2,45 (0,46)		-1,66 (0,55)		-2,03 (0,37)	
95% CI	-3,36; -1,55		-2,73; -0,58		-2,75; -1,31	
Hodnota p ^a	< 0,0001		0,0013		< 0,0001 ^b	
Závažnost VMS – ve výchozím stavu						
Průměr (SD) ^c	2,56 (0,22)	2,53 (0,23)	2,53 (0,24)	2,54 (0,24)	2,54 (0,23)	2,53 (0,24)
Závažnost VMS – změna od výchozího stavu do 4. týdne						
Průměr dle metody LS (SE)	-0,55 (0,04)	-0,17 (0,054)	-0,56 (0,05)	-0,30 (0,05)	-0,55 (0,03)	-0,24 (0,03)
V průměru dle metody LS rozdíl mezi placebem (SE)	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,07)		-0,32 (0,05)	
95% CI	-0,51; -0,26		-0,39; -0,11		-0,41; -0,22	
Hodnota p ^a	< 0,0001		0,0002		< 0,0001 ^b	
Závažnost VMS – změna od výchozího stavu do 12. týdne						
Průměr dle metody LS (SE)	-0,80 (0,06)	-0,33 (0,06)	-0,71 (0,07)	-0,41 (0,06)	-0,80 (0,04)	-0,37 (0,05)

V průměru dle metody LS rozdíl mezi placebem (SE)	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,06)	
95% CI	-0,64; -0,31		-0,56; -0,20		-0,55; -0,30	
Hodnota p ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Za 7 dní						
Celkové T-skóre PROMIS SD SF 8b – výchozí stav						
Průměr (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)
Celkové T-skóre PROMIS SD SF 8b – změna od výchozího stavu do 12. týdne						
Průměr dle metody LS (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)
V průměru dle metody LS rozdíl mezi placebem (SE)	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
95% CI	-7,18; -3,98		-5,77; -2,86		-6,02; -3,85	
Hodnota p ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Celkové skóre MENQOL – výchozí stav						
Průměr (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)
Celkové skóre MENQOL – změna od výchozího stavu do 12. týdne						
Průměr dle metody LS (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)
V průměru dle metody LS rozdíl mezi placebem (SE)	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
95% CI	-0,64; -0,20		-0,53; -0,07		-0,52; -0,20	
Hodnota p ^a	< 0,0001		0,0059		< 0,0001 ^b	

^a jednostranná hodnota p ($\alpha=0,025$)

^b nominální hodnota p

^c hlášeno na stupnici od 1 (mírné) až 3 (závažné); data z post hoc analýzy s použitím středně těžké až těžké VMS

CI: interval spolehlivosti, LS průměr: metoda nejmenších čtverců odhadnutý průměr ze smíšeného modelu pro analýzu kovariance s opakovanými měřeními, MENQOL: kvalita života specifická pro menopauzu, PROMIS SD SF 8b: stručný dotazník 8b pro hodnocení pacientem hlášených výsledků poruch spánku, SD: směrodatná odchylka, SE: standardní chyba.

Léčba středně těžkých až těžkých VMS způsobených adjuvantní endokrinní terapií (OASIS 4)
Účinnost a bezpečnost elinzanetantu při léčbě středně těžkých až těžkých VMS způsobených adjuvantní endokrinní terapií byly hodnoceny v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii fáze III (OASIS 4) u žen s karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů nebo s vysokým rizikem jeho vzniku. V poměru 2 : 1 bylo randomizováno celkem 474 žen, a to k podávání 120 mg elinzanetantu nebo placebo jednou denně večer před spaním po dobu 12 týdnů. Pak následovalo podávání elinzanetantu po dobu 40 týdnů, celkem tedy léčba trvala až 52 týdnů. Z uvedeného počtu mělo 473 žen v anamnéze karcinom prsu a 1 žena měla vysoké riziko vzniku karcinomu prsu. Do studie OASIS 4 byly zařazeny ženy, které měly nejméně 35 středně těžkých až těžkých VMS, včetně nočních VMS, za týden. Všechny ženy současně absolvovaly adjuvantní endokrinní terapii tamoxifenem (55,4 %) nebo inhibitory aromatázy (44,6 % např. anastrozolem), a to jak s použitím analogů GnRH, tak bez nich.

Demografické charakteristiky pacientek byly v léčebných skupinách obecně vyrovnané. Průměrný věk žen byl 51 roku (rozmezí 28-70 let), přičemž 18 žen (3,8 %) bylo ve věku 65 let nebo starších. Většina žen byla bělošské etnicity (88,2 %), 1,5 % černošské nebo afroamerické etnicity, 0,4 % asijské etnicity a 2,5 % žen hispánské nebo latinskoamerické etnicity. Hodnocená populace zahrnovala ženy s prodělanou hysterektomií (12,4 %) nebo s prodělanou uni- či bilaterální ooforektomií (12,2 %).

Ze 474 žen jich bylo 321 (67,7 %) klasifikováno jako ženy, které nejsou ve fertilním věku, a 153 (32,3 %) jako ženy ve fertilním věku (*women of child-bearing potential*, WOCBP). Ženy klasifikované jako WOCBP musely používat vysoce účinné antikoncepční metody.

Primárními cílovými parametry účinnosti byla průměrná změna frekvence středně těžkých až těžkých VMS od výchozího stavu do 4. a 12. týdne, včetně denních a nočních VMS určených s pomocí deníku HFDD.

Ve studii OASIS 4 bylo u žen léčených elinzanetantem ve srovnání s placebem zaznamenáno statisticky významné snížení frekvence středně těžkých až těžkých VMS od výchozího stavu do 4. a 12. týdne se stabilním účinkem až do 50. týdne. Výsledky změny průměrné frekvence středně těžkých až těžkých VMS za 24 hodin ze studie OASIS 4 jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Průměrná změna frekvence středně těžkých až těžkých VMS od výchozího stavu do 4. a 12. týdne (OASIS 4)

Parametr	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (n = 316)	Placebo (n = 158)
Za 24 hodin		
Výchozí stav		
Průměr (SD)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Změna od výchozího stavu do 4. týdne		
Průměr dle metody LS (SE)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
V průměru dle metody LS rozdíl mezi placebem (SE)	-3,48 (0,44)	
95% CI	-4,35; -2,61	
Hodnota p ^a	< 0,0001	
Změna od výchozího stavu do 12. týdne		
Průměr dle metody LS (SE)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
V průměru dle metody LS rozdíl placebem (SE)	-3,38 (0,43)	
95% CI	-4,21; -2,54	
Hodnota p ^a	< 0,0001	

^a jednostranná hodnota p ($\alpha = 0,025$)

CI: interval spolehlivosti, LS průměr: metoda nejmenších čtverců odhadnutý průměr ze smíšeného modelu pro analýzu kovariance s opakovanými měřeními, SD: směrodatná odchylka, SE: standardní chyba

Ve studii OASIS 4 vykazovaly ženy léčené elinzanetantem ve srovnání s placebem statisticky významné výsledky u klíčových sekundárních cílových parametrů:

- zlepšení celkového T-skóre v dotazníku PROMIS SD SF 8b (poruchy spánku) od výchozího stavu do 12. týdne,
- zlepšení celkového skóre v dotazníku MENQOL (kvalita života v souvislosti s menopauzou) od výchozího stavu do 12. týdne.

Příslušné výsledky ze studie OASIS 4 byly v souladu s výsledky prokázanými u pacientek se středně těžkými až těžkými VMS spojenými s menopauzou (studie OASIS 1 a 2). Výsledky klíčových sekundárních cílových parametrů ze studie OASIS 4 jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Klíčové sekundární cílové parametry (OASIS 4)

Parametr	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (n = 316)	Placebo (n = 158)
Za 7 dní		
Celkové T-skóre PROMIS SD SF 8b – výchozí stav		
Průměr (SD)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
Změna od výchozího stavu do 12. týdne		
Průměr dle metody LS (SE)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
V průměru dle metody LS rozdíl mezi placebem (SE)	-6,12 (0,70)	
95% CI	-7,49; -4,75	
Hodnota p ^a	< 0,0001	
Celkové skóre MENQOL – výchozí stav		
Průměr (SD)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
Změna od výchozího stavu do 12. týdne		
Průměr dle metody LS (SE)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
V průměru dle metody LS rozdíl mezi placebem (SE)	-0,68 (0,10)	
95% CI	-0,88; -0,48	
Hodnota p ^a	< 0,0001	

^a jednostranná hodnota p ($\alpha=0,025$)

CI: interval spolehlivosti, LS průměr: metoda nejmenších čtverců odhadnutý průměr ze smíšeného modelu pro analýzu kovariance s opakovanými měřeními, MENQOL: kvalita života specifická pro menopauzu, PROMIS SD SF 8b: stručný dotazník 8b pro hodnocení pacientem hlášených výsledků poruch spánku, SD: směrodatná odchylka, SE: standardní chyba

Bezpečnost endometria při léčbě

Endometriální bezpečnost elinzanetantu byla hodnocena především v klinické studii OASIS 3 pomocí transvaginálního ultrazvuku a 142 endometriálních biopsií odebraných po 52 týdnech léčby elinzanetantem. Transvaginální ultrazvuk neodhalil zvýšenou tloušťku endometria. Na základě endometriálních biopsií nebyly zjištěny žádné případy hyperplazie nebo malignity endometria.

Bezpečnost prsu při léčbě

Ve studii OASIS 4 byla hlášená míra recidivy rakoviny prsu u pacientek užívajících tamoxifen 0,4 % a u pacientek užívajících inhibitory aromatázy 1,9 % ve srovnání s 3,4 %, respektive 2,1 % uváděnými v publikované literatuře.

Bezpečnost kostní tkáně při léčbě

Bezpečnost kostní tkáně při léčbě elinzanetantem byla hodnocena u 343/628 žen v klinické studii OASIS 3 pomocí měření hustoty kostních minerálů (*bone mineral density*, BMD). Po 52 týdnech léčby byla pozorovaná průměrná procentuální změna BMD oproti výchozí hodnotě u elinzanetantu srovnatelná s placebem a pohybovala se v rámci očekávaných změn na rok, k nimž dochází v souvislosti s věkem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lynkuet u všech podskupin pediatrické populace při léčbě středně těžkých až těžkých VMS spojených s menopauzou nebo způsobených adjuvantní endokrinní terapií v souvislosti s karcinomem prsu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Měkké želatinové tobolky elinzanetantu vykazují v dávkovém rozmezí 25 mg až 600 mg úměrné zvýšení C_{max} . AUC se zvyšuje úměrně dávce v dávkovém rozmezí 25 mg až 120 mg a více než úměrně dávce v dávkovém rozmezí 160 mg až 600 mg.

Plazmatických koncentrací elinzanetantu v ustáleném stavu bylo při každodenním podávání dosaženo za 5-7 dní s < 2 násobnou kumulací.

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost elinzanetantu činí 52 %.

Podání 120 mg elinzanetantu s jídlem snižuje C_{max} o 60–70 % a $AUC_{(0,24)}$ o 20–40 %, ale nebyl pozorován žádný vliv na AUC. T_{max} se posunul z 1-1,5 hodiny nalačno na 3-4 hodiny po jídle.

Neočekává se, že by vliv jídla byl klinicky významný pro účinnost. Přípravek Lynkuet lze podávat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

Distribuce

Vazba elinzanetantu na plazmatické proteiny je vysoká (> 99 %) a má na ni vliv cirkadiánní fluktuační. Poměr v krvi a plazmě se pohybuje mezi 0,6 a 0,7. Průměrný distribuční objem elinzanetantu po intravenózním podání v ustáleném stavu (V_{ss}) je 137 l, což ukazuje na rozsáhlou extravaskulární distribuci. Expozice elinzanetantu v lidském mozku byla prokázána klinickými studiemi využívajícími pozitronovou emisní tomografii (PET).

Biotransformace

Elinzanetant je primárně metabolizován enzymem CYP3A4 za vzniku 3 aktivních metabolitů (M30/34 [13,7 %], M27 [7,6 %], M18/21 [4,9 %]). V menší míře je elinzanetant metabolizován také CYP3A5 a UGT. Tyto aktivní metabolity mají vůči lidským receptorům NK-1 a NK-3 podobně silnou afinitu jako elinzanetant a na farmakologickém účinku se podílejí < 50 %. Poměr těchto metabolitů k původní látce v plazmě je přibližně 0,39.

Eliminace

Elinzanetant je eliminován především metabolismem. Clearance elinzanetantu po jednorázové intravenózní dávce činí 8,77 l/h. Po perorálním podání elinzanetantu se přibližně 90 % dávky vyloučilo stolicí (hlavně v podobě metabolitů) a méně než 1 % močí. Poločas rozpadu elinzanetantu je u žen s VMS po opakovaném podání přibližně 45 hodin a u zdravých dobrovolníků po jednorázové dávce 11,2 až 33,8 hodin.

Transportér

Elinzanetant je *in vitro* substrátem transportního proteinu P-glykoproteinu (P-gp). Vzhledem k tomu, že elinzanetant výrazně prostupuje membránami a hlavní cestou jeho eliminace je metabolismus, neočekávají se žádné klinicky významné interakce s inhibitory a induktory P-gp.

Porucha funkce jater

V klinické farmakokinetické studii se po vícečetném podání dávky 120 mg elinzanetantu pacientkám s chronickou poruchou funkce jater třídy A dle Childa a Puga (lehká) zvýšila průměrná $C_{\max}$ elinzanetantu 1,2krát a $AUC_{(0-24)}$ vzrostla 1,5krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky s normální funkcí jater. U pacientek s chronickou poruchou funkce jater třídy B dle Childa a Puga (středně těžká) se průměrná $C_{\max}$ a $AUC_{(0-24)}$ elinzanetantu zvýšila 2,3krát.

Elinzanetant nebyl hodnocen u pacientek s chronickou poruchou funkce jater třídy C dle Childa a Puga (těžká).

Porucha funkce ledvin

V klinické farmakokinetické studii se po podání jedné dávky 120 mg elinzanetantu pacientkám se středně těžkou (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin zvýšila průměrná $C_{\max, \text{unbound}}$ elinzanetantu 2,3krát a AUC_{unbound} vzrostla 2,2krát. U pacientek s těžkou (eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin se průměrná $C_{\max, \text{unbound}}$ a AUC_{unbound} elinzanetantu zvýšila 1,9krát.

Elinzanetant nebyl hodnocen u pacientek v konečném stádiu renálního onemocnění (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Vliv věku, rasy a tělesné hmotnosti

Věk (22 až 75 let), rasa (bělošská, černošská nebo afroamerická, asijská) a tělesná hmotnost (45 až 129 kg) nemají klinicky významné účinky na farmakokinetiku elinzanetantu.

Inhibiční a indukční potenciál vůči enzymům a transportérům

Studie *in vitro* ukázaly, že při maximálních koncentracích ve střevě je elinzanetant inhibitorem CYP3A4 a transportérů P-glykoproteinu (P-gp) a BCRP. Při maximálních koncentracích v portální žíle je elinzanetant inhibitorem OATP1B1 a 1B3. Při maximálních systémových koncentracích je elinzanetant přímým a časově závislým inhibitorem CYP3A4 a inhibitorem transportérů P-gp, BCRP, OATP1B3 a MATE1. Elinzanetant není induktorem AhR, CAR ani PXR v klinicky relevantních koncentracích.

Byly provedeny klinické studie zkoumající inhibiční potenciál elinzanetantu vůči CYP3A4 (jednorázové a opakované podávání elinzanetantu) a transportérům P-gp (dabigatran-etexilát) a BCRP, OATP1B1 a 1B3 (rosuvastatin). Elinzanetant je slabý inhibitor CYP3A4 při použití midazolamu jako indexového substrátu ($C_{\max}$ se zvýšila 1,1 až 1,5krát a AUC se zvýšila 1,4 až 1,8krát). Elinzanetant neovlivnil farmakokinetiku dabigatran-etexilátu, který byl použit jako referenční substrát P-gp. Elinzanetant zvýšil farmakokinetiku rosuvastatinu (substrát BCRP, OATP1B1 a 1B3) 1,2 až 1,3krát. Nebyla provedena žádná specializovaná klinická studie DDI zaměřená na MATE1. V klinické studii při supratherapeutických dávkách 600 mg však nebyl pozorován žádný vliv na clearance kreatininu. Celkově to naznačuje, že pozorovaný interakční potenciál *in vitro* není klinicky relevantní. Ve studii OASIS 4 bylo odebráno omezené množství vzorků krve a byly zkoumány koncentrace tamoxifenu a jeho metabolitů (N-desmethyltamoxifen, 4-hydroxytamoxifen a endoxifen). Při současném podávání s elinzanetantem nebyl pozorován žádný vliv na plazmatické koncentrace tamoxifenu a jeho metabolitů v ustáleném stavu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, fototoxicity, genotoxicity a potenciálu zneužívání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Systémová toxicita

Studie toxicity po opakovaném podávání dávek byly provedeny na potkanech a makacích jávských. U samic potkanů se při každodenním podávání elinzanetantu po dobu 4 týdnů v dávkách, které představovaly 40násobek $AUC_{(0-24)}$ terapeutické dávky pro člověka, projevila mucifikace vaginálního epitelu, atrofie dělohy a perzistentní žluté tělísko.

V jedné 13týdenní studii na potkanech s dávkováním dvakrát denně vedlo každodenní podávání elinzanetantu v dávkách, které představovaly 4násobek (samci) nebo 7násobek (samice) $AUC_{(0-24)}$ terapeutické dávky pro člověka, k mimovolním svalovým kontrakcím od 24. dne u 10/88 zvířat, u kterých se později od 34. dne objevily také křeče. Ve stejné studii se při každodenním podávání elinzanetantu v dávkách, které představovaly 16násobek nebo více než 16násobek $AUC_{(0-24)}$ terapeutické dávky pro člověka, projevila degenerace a nekróza kosterního svalstva. Křeče byly pozorovány také ve dvouleté studii na potkanech při dávkách, které představovaly 20násobek nebo více než 20násobek $AUC_{(0-24)}$ terapeutické dávky pro člověka.

U makaků jávských se při každodenním podávání elinzanetantu po dobu 39 týdnů v dávkách 60 mg/kg/den nebo vyšších projevilo snížení aktivity ovariálního cyklu. Ve stejné studii se při podávání elinzanetantu 80 mg/kg/den objevil průjem. Při nižší dávce 60 mg/kg/den nebyl průjem pozorován, přestože systémová expozice byla 1,8krát vyšší.

Embryotoxicita / teratogenita / reprodukční toxicita

Ve studiích s elinzanetantem zaměřených na embryofetální vývoj u potkanů a králíků se při dávkách, které vedly k expozici 16násobku, resp. 1násobku $AUC_{(0-24)}$ terapeutické dávky pro člověka, neprokázala embryofetální toxicita.

Ve studii fertility samic potkanů a raného embryonálního vývoje bylo při dávce, která vedla k 16násobnému zvýšení $AUC_{(0-24)}$ terapeutické dávky pro člověka, pozorováno zvýšené procento preimplantačních a postimplantačních ztrát embryí, jež vedlo ke snížení velikosti vrhu, a rovněž nižší tělesná hmotnost plodu. Tyto účinky nebyly pozorovány po podání dávky, která vedla ke 4násobnému zvýšení $AUC_{(0-24)}$ terapeutické dávky pro člověka.

Ve studiích prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů vykazovaly samice F_0 postimplantační ztráty, prodloužení délky březosti, opožděný porod a dystokii, a dále také nižší tělesnou hmotnost mláďat, a to při dávkách, které vedly ke 23násobnému zvýšení $AUC_{(0-24)}$ terapeutické dávky pro člověka (bezpečnostní mez odpovídá 6,7násobku hodnoty NOAEL). V rozsahu terapeutické expozice u člověka byla pozorována zvýšená celková ztráta vrhu a odpovídající pokles životaschopnosti mláďat 5. den po narození.

Po podání radioaktivně značeného elinzanetantu laktujícím potkanům se přibližně 6 % elinzanetantu vylučovalo do mateřského mléka.

U potkanů bylo při klinicky relevantních dávkách pozorováno snížení tvorby mléka u samic.

Kancerogenita

Ve 2leté studii kancerogenity elinzanetantu na potkanech byl zaznamenán nárůst novotvarů dělohy a lymfomů. Tyto nálezy byly pozorovány při dávce, která nejméně 29krát převyšuje celkovou hodnotu $AUC_{(0-24)}$ terapeutické dávky pro člověka, a proto nejsou považovány za klinicky relevantní. Zmíněné účinky nebyly pozorovány při podání dávky, která představovala 7násobek celkové hodnoty $AUC_{(0-24)}$ terapeutické dávky pro člověka. Zvýšený výskyt novotvarů dělohy u starých potkanů procházejících

reprodukční senescenci s výrazným snížením tělesné hmotnosti se podobá účinkům, jež byly pozorovány ve studiích omezení stravy u potkanů, a chronické, léky vyvolané hypoprolaktinemií, což je mechanismus účinku specifický pro potkany, jenž není relevantní pro člověka.

Ve 26týdenní studii kancerogenity elinzanetantu u transgenních myší nebyly pozorovány žádné novotvary související s lékem až do nejvyšší dávky 3násobku (samci) nebo 2násobku (samice) AUC₍₀₋₂₄₎ terapeutické dávky pro člověka.

Posouzení rizika pro životní prostředí (ERA)

Studie posouzení rizika pro životní prostředí prokázaly, že elinzanetant může představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Náplň tobolky

Tokoferol-alfa (E 307)
Glyceromakrogol-oktanodekanoáty
Glycerol-monooktanodekanoát
Glycerol-monooleát (E 471)
Polysorbát 80 (E 433)

Tobolka

Želatina
Tekutý částečně dehydratovaný sorbitol (E 420) a glycerol (E 422)
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Triacylglyceroly se středně dlouhým řetězcem
Roztok sójového lecithinu 53%
Oxid titaničitý (E 171)

Potiskový inkoust

Makrogol 400 (E 1521)
Poly (vinyl-acetát)-ftalát
Propylenglykol (E 1520)
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr z PVC/PCTFE-Al/PET/papíru obsahující 12 měkkých tobolek (6 × 2 jako jednotlivou dávku).
Jedno balení obsahuje 24 nebo 60 měkkých tobolek.
Jedno vícečetné balení obsahuje 180 měkkých tobolek (3 balení po 60 tobolekách).
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1991/001 - Lynkuet 60 mg - 24 měkkých tobolek
EU/1/25/1991/002 - Lynkuet 60 mg - 60 měkkých tobolek
EU/1/25/1991/003 - Lynkuet 60 mg - 180 měkkých tobolek

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. listopadu 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – VÍCEČETNÉ BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lynkuet 60 mg měkké tobolky
elinzanetant

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tobolka obsahuje 60 mg elinzanetantu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Měkká tobolka (tobolka)

Vícečetné balení: 180 (3 balení po 60) měkkých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Tobolky nekrájejte, nežvýkejte ani nedrťte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/1991/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Lynkuet

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – VNITŘNÍ OBAL (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lynkuet 60 mg měkké tobolky
elinzanetant

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tobolka obsahuje 60 mg elinzanetantu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Měkká tobolka (tobolka)

Součást balení na 3 měsíce, obsahuje 60 měkkých tobolek. Nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Tobolky nekrájejte, nežvýkejte ani nedrťte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/1991/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Lynkuet

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lynkuet 60 mg měkké tobolky
elinzanetant

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tobolka obsahuje 60 mg elinzanetantu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Měkká tobolka (tobolka)

24 měkkých tobolek
60 měkkých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Tobolky nekrájejte, nežvýkejte ani nedrťte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Lynkuet

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**JEDNODÁVKOVÝ BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lynkuet 60 mg tobolky
elinzanetant

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacientku

Lynkuet 60 mg měkké tobolky elinzanetant

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lynkuet a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lynkuet užívat
3. Jak se přípravek Lynkuet užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lynkuet uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lynkuet a k čemu se používá

Přípravek Lynkuet obsahuje léčivou látku elinzanetant. Je to nehormonální lék.

Používá se k léčbě **středně těžkých až těžkých vazomotorických příznaků**:

- spojených s menopauzou,
 - způsobených tzv. podpůrnou endokrinní terapií při léčbě nádorového onemocnění prsu.
- Jsou to protihormonální přípravky (např. tamoxifen nebo anastrozol), které brání návratu nádorového onemocnění po protinádorové léčbě.

Vazomotorické příznaky jsou náhlé pocity tepla nebo intenzivního horka, především v obličeji, na krku a na hrudi, a pocení během dne nebo noci. Říkáme jim také návaly horka nebo noční pocení.

Jak přípravek Lynkuet účinkuje

Léčivá látka přípravku Lynkuet, elinzanetant, působí tak, že blokuje aktivitu určitých nervových buněk v mozku (tzv. neuronů kisspeptinu / neurokininu B / dynorfinu), které se podílejí na řízení tělesné teploty a spánku. Blokováním těchto nervových buněk přípravek Lynkuet pomáhá kontrolovat návaly horka a noční pocení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lynkuet užívat

Neužívejte přípravek Lynkuet jestliže

- jste alergická na elinzanetant nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jste těhotná nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než začnete přípravek Lynkuet užívat, pokud

- užíváte určité přípravky, které narušují správný účinek jaterního enzymu CYP3A4. Tyto přípravky mohou způsobit, že přípravek Lynkuet zůstane v těle déle, což může zvýšit riziko nežádoucích účinků. Jsou to například léky používané k léčbě infekcí, jako je itraconazol, klarithromycin, ritonavir, kobicistat, nebo léky k léčbě nádorového onemocnění prsu, jako je ribociklib.
- užíváte hormonální substituční terapii s estrogenem (léky používané k léčbě příznaků nedostatečné tvorby estrogenu).

Pokud si nejste jistá, zda takové léky užíváte, poraďte se se svým lékařem.

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen k použití u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Lynkuet

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat. Patří sem léčivé přípravky na lékařský předpis i bez předpisu nebo volně prodejné přípravky, jako jsou vitamíny, doplňky stravy nebo rostlinné přípravky.

Některé léky mohou ovlivňovat účinek přípravku Lynkuet, nebo naopak Lynkuet může ovlivnit účinek těchto léků. Může jít o přípravky používané k:

- léčbě plísňových nebo bakteriálních infekcí, jako je itraconazol, klarithromycin, erythromycin, ciprofloxacin, flukonazol,
- léčbě infekcí HIV, jako je ritonavir, kobicistat,
- léčbě nádorového onemocnění prsu, jako je ribociklib,
- léčbě vysokého krevního tlaku, bolesti na hrudi a zrychlené tepové frekvence, jako je verapamil,
- prevenci odmítnutí orgánu po transplantaci, jako je cyklosporin, takrolimus,
- léčbě dlouhodobé bolesti, jako je fentanyl.

Přípravek Lynkuet s jídlem a pitím

Při užívání tohoto přípravku nejezte grapefruitu a nepijte grapefruitovou šťávu. Je to proto, že grapefruit také narušuje správný účinek enzymu CYP3A4 a může způsobit, že přípravek Lynkuet zůstane v těle déle. Může se tak zvýšit riziko nežádoucích účinků.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo pokud se domníváte, že můžete být těhotná, neužívejte tento přípravek.

Pokud byste mohla otěhotnět, je třeba, abyste Vy nebo Váš partner v době, kdy budete tento přípravek užívat, používali účinnou antikoncepční metodu, aby se zabránilo otěhotnění. Zeptejte se svého lékaře, jaká metoda antikoncepce je pro Vás nejvhodnější.

Pokud během užívání tohoto přípravku otěhotníte, přestaňte jej užívat a sdělte to svému lékaři.

Pokud kojíte nebo plánujete kojení, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud při užívání tohoto přípravku cítíte únavu nebo jste ospalá, dbejte při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů zvýšené opatrnosti.

Přípravek Lynkuet obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 71 mg sorbitolu v jedné tobolce. Sorbitol je zdrojem fruktózy.

Sorbitol může změnit účinnost jiných ústy podávaných léčivých přípravků, pokud je užíváte současně.

3. Jak se přípravek Lynkuet užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Máte užívat jednu dávku (2 tobolky) tohoto přípravku denně večer před spaním.

Poradte se se svým lékařem, jestliže:

- užíváte tento přípravek současně s jinými léčivými přípravky
- máte problémy s ledvinami

Lékař Vám může snížit denní dávku pouze na 1 tobolku denně večer před spaním.

Tobolku (tobolky) spolkněte celou (celé) a zapijte ji (je) sklenicí vody. Tobolku (tobolky) nekrájejte, nežvýkejte ani nedrťte, protože má (mají) olejovité složení.

Jestliže jste užila více přípravku Lynkuet, než jste měla

Užití příliš velkého množství přípravku Lynkuet může zvýšit pravděpodobnost nežádoucích účinků nebo zhoršit jejich závažnost. Poradte se s lékařem nebo lékárníkem, jestliže jste užila příliš velkou dávku tohoto přípravku.

Jestliže jste zapomněla užít přípravek Lynkuet

Pokud jste vynechala večerní dávku před spaním, užíjte další dávku podle plánu následující den. Nezdvojnásobujte následující dávku, aby nahradila vynechanou dávku.

Jestliže jste přestala užívat přípravek Lynkuet

Nepřestávejte užívat přípravek Lynkuet, pokud Vám to neřekne lékař. Jestliže chcete přestat s užíváním tohoto přípravku před ukončením léčby, sdělte to nejprve lékaři.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U pacientek se středně těžkými až těžkými vazomotorickými příznaky spojenými s menopauzou byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- bolest břicha
- průjem
- závrať
- únava
- bolest hlavy
- svalové křeče
- kožní vyrážka
- ospalost

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- zvýšení hladiny určitých jaterních enzymů (ALT nebo AST)
- zvýšená citlivost kůže na sluneční záření

U pacientek se středně těžkými až těžkými vazomotorickými příznaky způsobenými podpůrnou endokrinní léčbou byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- únava

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- deprese, depresivní nálada
- průjem
- zvýšení hladiny určitých jaterních enzymů (ALT)

- závrat
- vypadávání vlasů
- svalové křeče
- ospalost
- pocit točení

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- zvýšení hladiny určitých jaterních enzymů (AST)
- zvýšená citlivost kůže na sluneční záření

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lynkuet uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento lék nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky pro uchovávání. Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na každém blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lynkuet obsahuje

- Léčivou látkou je elinzanetant. Jedna měkká tobolka obsahuje 60 mg elinzanetantu.
- Dalšími složkami jsou tokoferol-alfa (E 307), glyceromakrogol-oktanodekanoáty, želatina, glycerol-monooktanodekanoát, glycerol-monooleát (E 471), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), makrogol 400 (E 1521), triacylglyceroly se středně dlouhým řetězcem, tekutý částečně dehydratovaný sorbitol (E 420) a glycerol (E 422), roztok sójového lecithinu 53%, polysorbát 80 (E 433), poly (vinyl-acetát)-ftalát, propylenglykol (E 1520), oxid titaničitý (E 171).

Podrobnější informace viz „Přípravek Lynkuet obsahuje sorbitol“ v bodě 2.

Jak přípravek Lynkuet vypadá a co obsahuje toto balení

Měkké tobolky (tobolky) jsou neprůhledné, červené a podlouhlé. Jsou označeny bílým potiskem „EZN60“.

Jsou dostupné v blistrech z PVC/PCTFE-Al/PET/papíru v krabičkách po 24 nebo 60 měkkých tobolkách nebo jako vícečetné balení se 180 (3 balení po 60) měkkými tobolkami. Jeden blister obsahuje 6 × 2 tobolky jako jednotlivou dávku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.