

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynkuet 60 mg μαλακά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 60 mg ελινζανετάντης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 71 mg σορβιτόλης (E 420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μαλακό καψάκιο (καψάκιο)

Αδιαφανές κόκκινου χρώματος, επίμηκες, μήκους περίπου 24 mm και διαμέτρου 11 mm, με λευκή εκτύπωση της ένδειξης «EZN60».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lynkuet ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριων έως σοβαρών αγγειοκινητικών συμπτωμάτων (VMS):

- που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση (βλ. παράγραφο 5.1)
- που προκαλούνται από επικουρική ενδοκρινική θεραπεία (ΑΕΤ) σχετιζόμενη με τον καρκίνο του μαστού (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 120 mg (δύο καψάκια των 60 mg) ελινζανετάντης λαμβανόμενα πριν την κατάκλιση.

Τα οφέλη της συμπτωματικής θεραπείας πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά (π.χ. κατά τη διάρκεια της συνήθους φροντίδας ή/και της φροντίδας παρακολούθησης του καρκίνου), καθώς η ανάγκη για θεραπεία μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το άτομο ή να αλλάξει διαχρονικά.

Συγχορήγηση με μέτριους αναστολείς του CYP3A4

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση όταν χρησιμοποιείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A4 είναι 60 mg (ένα καψάκιο των 60 mg) ελινζανετάντης πριν την κατάκλιση (βλ. παράγραφο 4.5). Μετά τη διακοπή του μέτριου αναστολέα (μετά από 3 έως 5 χρόνους ημιζωής του αναστολέα), η ελινζανετάντη πρέπει να χρησιμοποιείται στη συνήθη δόση των 120 mg μία φορά ημερησίως.

Παράλειψη δόσης

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να πάρουν 2 δόσεις την ίδια ημέρα για να αναπληρώσουν μια δόση που παραλείφθηκε.

Ηλικιωμένοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητας της ελινζανετάντης σε γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δόση σε αυτόν τον πληθυσμό.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης για ασθενείς με ήπια (κατηγορίας A Child-Pugh) χρόνια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Η ελινζανετάντη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με μέτρια (κατηγορίας B Child-Pugh) ή σοβαρή (κατηγορίας C Child-Pugh) χρόνια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή (eGFR μικρότερη από 60 ml/λεπτό/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία, η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 60mg (μια κάψουλα των 60mg) ελινζατενάντης πριν τον ύπνο (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης για ασθενείς με μέτρια (eGFR 60 – 89 ml/λεπτό/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ελινζανετάντης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη των μετρίων έως σοβαρών VMS που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση ή προκαλούνται από ΑΕΤ.

Τρόπος χορήγησης

Το Lynkuet προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται από στόματος μία φορά ημερησίως πριν την κατάκλιση.

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Τα καψάκια δεν πρέπει να κόβονται, να μασώνται ή να συνθλίβονται καθώς περιέχουν ελαιώδες διάλυμα.

Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2), αλλά δεν πρέπει να λαμβάνονται με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γνωστή ή πιθανολογούμενη κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι αναστολείς της ισομορφής 3A4 του κυτοχρώματος P450 (CYP3A4) μπορεί να μειώσουν την κάθαρση της ελινζανετάντης, οδηγώντας σε υψηλότερη έκθεση. Η ταυτόχρονη χρήση της ελινζανετάντης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 δεν συνιστάται. Για ταυτόχρονη χρήση με μέτριους αναστολείς του CYP3A4, μειώστε τη δόση της ελινζανετάντης (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ελινζανετάνη σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες του καρκίνου του μαστού

Η χρήση της ελινζανετάνης έχει αξιολογηθεί σε συνδυασμό με ΑΕΤ αποτελούμενη από αναστολείς της αρωματάσης ή ταμοξιφαίνη, με ή χωρίς αγωνιστές της GnRH. Η απόφαση για τη θεραπεία γυναικών με την ελινζανετάνη, οι οποίες λαμβάνουν φάρμακα άλλα από αυτά που αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες πρέπει να βασίζεται σε ατομική εκτίμηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

Ταυτόχρονη χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (HRT) με οιστρογόνα για τη θεραπεία των VMS που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση

Η ταυτόχρονη χρήση ελινζανετάνης και HRT με οιστρογόνα δεν έχει μελετηθεί και, ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν τοπικά κολλικά σκευάσματα.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Σορβιτόλη

Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Η ποσότητα της σορβιτόλης στα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων, που χορηγούνται ταυτόχρονα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ελινζανετάνη

Η ελινζανετάνη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4 και αποτελεί υπόστρωμα για την πρωτεΐνη-μεταφορέα της γλυκοπρωτεΐνης P (P gp).

Αναστολείς του CYP3A4 (ουσίες που αυξάνουν την έκθεση στην ελινζανετάνη)

Η συγχορήγηση πολλαπλών ημερήσιων δόσεων ιτρακοναζόλης (200 mg), ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 και της P-gp, και ελινζανετάνης 120 mg οδήγησε σε αύξηση της μέγιστης συγκέντρωσης C_{max} κατά περίπου 3,3 φορές και αύξηση της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της ελινζανετάνης μεταξύ 4,6 και 6,3 φορές.

Οι προβλέψεις βασισμένες στη φυσιολογία φαρμακοκινητικής (PBPK) μοντελοποίησης μετά τη συγχορήγηση 120 mg ελινζανετάνης με τον μέτριο αναστολέα του CYP3A4 ερυθρομυκίνη έδειξαν αύξηση της AUC κατά 3 φορές και αύξηση της μέγιστης συγκέντρωσης C_{max} της ελινζανετάνης κατά 2 φορές. Οι προβλέψεις PBPK μετά τη συγχορήγηση 60 mg ελινζανετάνης με τον μέτριο αναστολέα του CYP3A4 ερυθρομυκίνη έδειξαν αύξηση της AUC κατά 1,4 φορές και καμία αύξηση της C_{max} σε σύγκριση με 120 mg ελινζανετάνης μόνο. Οι προβλέψεις PBPK μετά τη συγχορήγηση 120 mg ελινζανετάνης με τον ασθενή αναστολέα του CYP3A4 σιμετιδίνη έδειξαν αύξηση της περιοχής υπό την καμπύλη AUC κατά 1,5 φορές και αύξηση της μέγιστης συγκέντρωσης C_{max} της ελινζανετάνης κατά 1,3 φορές.

Η ελινζανετάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, κομπισιστάτη ή ριμποσικλίμπη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση της ελινζανετάνης με (χυμό) γκρέιπφρουτ δεν συνιστάται.

Εάν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη), η ημερήσια δόση της ελινζανετάνης είναι 60 mg (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης για ασθενείς αναστολείς του CYP3A4.

Επιδράσεις της ελινζανετάνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ελινζανετάντη είναι ασθενής αναστολέας του CYP3A4. Η συγχορήγηση μιδαζολάμης, ενός ευαίσθητου υποστρώματος του CYP3A4, και πολλαπλών ημερήσιων δόσεων ελινζανετάντης 120 mg οδήγησε σε αύξηση της μέγιστης συγκέντρωσης C_{max} κατά 1,5 φορές και αύξηση της AUC της μιδαζολάμης κατά 1,8 φορές.

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της ελινζανετάντης με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό παράθυρο (π.χ. κυκλοσπορίνη, φαιντανύλη ή τακρόλιμους). Η σχετική σύσταση στις πληροφορίες προϊόντος αυτών των υποστρωμάτων του CYP3A4 πρέπει να τηρείται.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Lynkuet αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν προκύψει κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lynkuet, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ελινζανετάντης σε εγκύους.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν συνιστώνται μη ορμονικά αντισυλληπτικά για τον πληθυσμό αυτό.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ελινζανετάντη/ οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ελινζανετάντης/ των μεταβολιτών της στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα νεογνήντα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με το Lynkuet, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της ελινζανετάντης στη γονιμότητα.

Στη μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς αρουραίους, η ελινζανετάντη δεν επηρέασε τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ελινζανετάντη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Υπνηλία και κόπωση είναι δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες της ελινζανετάντης. Συνεπώς, πρέπει να υποδεικνύεται στις γυναίκες να είναι προσεκτικές κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων εάν παρουσιάσουν τέτοιες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την ελινζανετάντη (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 5\%$) με την ελινζανετάντη είναι:

- για VMS που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση: κεφαλαλγία (7,8%) και κόπωση (5,0%)
- για VMS που προκαλούνται από (ΑΕΤ): κόπωση (14,2%), υπνηλία (9,5%), διάρροια (7,1%), κατάθλιψη (6,2%) και μυϊκός σπασμός (5,2%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Το προφίλ ασφάλειας της ελινζανετάνης βασίζεται σε δεδομένα από γυναίκες που έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση 120 mg ελινζανετάνης:

- 1.113 θεραπευόμενες γυναίκες με VMS που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση σε 3 κλινικές μελέτες φάσης III (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) και 1 φάσης II (SWITCH 1)
- 465 θεραπευόμενες γυναίκες με VMS που προκλήθηκε από AET σε ξεχωριστή κλινική μελέτη φάσης III (OASIS 4).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον πίνακα 1. Είναι ταξινομημένες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ομαδοποιούνται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους. Οι ομάδες συχνότητας καθορίζονται με βάση την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	VMS που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση	VMS που προκαλούνται από AET
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές		Κατάθλιψη Καταθλιπτική διάθεση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη Κεφαλαλγία Υπνηλία	Ζάλη Υπνηλία Ίλιγγος
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Κοιλιακό άλγος Διάρροια	Διάρροια
Ηπατοχολικές διαταραχές	Συχνές		Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) *
	Όχι συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) * Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) *	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη *
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα	Αλωπεκία
	Όχι συχνές	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας *	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας *
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί	Μυϊκοί σπασμοί
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές		Κόπωση
	Συχνές	Κόπωση	

* βλ. «περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας διάρκειας έως 52 εβδομάδων, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας αναφέρθηκαν στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ελινζανετάνη και στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Στην OASIS 4 διάρκειας έως 52 εβδομάδες, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας αναφέρθηκαν στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ελινζανετάνη και στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

ALT και AST αυξημένη

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας διάρκειας έως 52 εβδομάδων, ο όρος «ALT αυξημένη» αναφέρθηκε στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ελινζανετάνη και στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ο όρος «AST αυξημένη» αναφέρθηκε στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ελινζανετάνη και στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Στην OASIS 4 διάρκειας έως 52 εβδομάδων, ο όρος «ALT αυξημένη» αναφέρθηκε στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ελινζανετάνη και στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ο όρος «AST αυξημένη» αναφέρθηκε στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ελινζανετάνη και σε καμία από τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Εφάπαξ δόσεις ελινζανετάνης έως 600 mg έχουν δοκιμαστεί σε κλινικές μελέτες σε υγιείς εθελόντριες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε υψηλότερες δόσεις ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν με τη θεραπευτική δόση, αλλά εμφανίστηκαν ελαφρώς συχνότερα και με μετρίως υψηλότερη ένταση. Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα πολλαπλών εφάπαξ ημερήσιων δόσεων έως 240 mg σε διάστημα 5 ημερών ήταν παρόμοιες σε σύγκριση με τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 120 mg ελινζανετάνης.

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, η ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο υποστηρικτικής θεραπείας βάσει των σημείων και των συμπτωμάτων.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το Lynkuet.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα γυναικολογικά, άλλα γυναικολογικά, κωδικός ATC: G02CX07

Μηχανισμός δράσης

Η ελινζανετάνη είναι ένας μη ορμονικός, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της νευροκινίνης 1 (NK-1) και 3 (NK-3). Αποκλείει τη σηματοδότηση των υποδοχέων NK-1 και NK-3 στους νευρώνες κισπεπτίνης/νευροκινίνης Β/δυνορφίνης (KNDy), το οποίο θεωρείται ότι κανονικοποιεί τη νευρωνική δραστηριότητα που συμμετέχει στη θερμορύθμιση και τη ρύθμιση του ύπνου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά συναφής παράταση του διαστήματος QTc μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση ελινζανετάντης σε δόσεις έως 5 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση.

Σε υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν ελινζανετάντη για 21 ημέρες, τα αποτελέσματα έδειξαν μεταβολές στις συγκεντρώσεις των σεξουαλικών ορμονών στο πλάσμα (δηλ. σχετιζόμενες με τη δόση μείωσης της LH, της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης) και επιμήκυνση του έμμηνου κύκλου. Οι μεταβολές στις γυναικείες ορμόνες του φύλου που παρατηρήθηκαν είναι σύμφωνες με τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις της ελινζανετάντης στους υποθαλαμικούς νευρώνες κισπεπτίνης, νευροκινίνης B και δυνορφίνης.

Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με ελινζανετάντη, παρατηρήθηκε παροδική μείωση των επιπέδων ωχρινότροπου ορμόνης (LH). Δεν σημειώθηκαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα οιστρογόνων, ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και τεστοστερόνης σε αυτόν τον πληθυσμό. Αυτές οι επιδράσεις δεν είναι κλινικά συναφείς.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία μέτριων έως σοβαρών VMS που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση (OASIS 1-3)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ελινζανετάντης για τη θεραπεία μέτριων έως σοβαρών VMS που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση μελετήθηκαν σε 3 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες φάσης III (OASIS 1, 2 και 3). Στις OASIS 1 και 2, συνολικά 796 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν 120 mg ελινζανετάντης ή εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως πριν την κατάκλιση για 12 εβδομάδες, που ακολουθήθηκε από ελινζανετάντη για 14 εβδομάδες, για συνολική θεραπεία διάρκειας έως 26 εβδομάδων. Γυναίκες που είχαν τουλάχιστον 50 μέτρια έως σοβαρά VMS, συμπεριλαμβανομένων των VMS κατά τη νύχτα, ανά εβδομάδα, εντάχθηκαν στις OASIS 1 και 2. Στην OASIS 3, συνολικά 628 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν 120 mg ελινζανετάντης ή εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως πριν την κατάκλιση για 52 εβδομάδες. Η ένταξη δεν απαιτούσε ελάχιστο αριθμό VMS.

Στις μελέτες OASIS 1 και 2, τα ακόλουθα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Η μέση ηλικία των γυναικών ήταν τα 54,6 έτη (εύρος 40-65 έτη). Οι περισσότερες γυναίκες ήταν λευκής φυλής (80,4%), 17,1% μαύρης φυλής ή αφροαμερικανικής εθνικής καταγωγής, 0,5% ασιατικής φυλής και 8,5% ισπανόφωνες ή λατινοαμερικής εθνικής καταγωγής. Στον πληθυσμό της μελέτης συμπεριλήφθηκαν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυθόρμητη αμηνόρροια για ≥ 12 διαδοχικούς μήνες (62,1%), αυθόρμητη αμηνόρροια/υστερεκτομή για ≥ 6 μήνες με FSH > 40 IU/l (29,4%), ή μονόπλευρη/αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή (20,6%). 31,4% είχαν χρησιμοποιήσει προηγούμενη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT).

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας στις OASIS 1 και 2 ήταν η μέση μεταβολή στη συχνότητα των μέτριων έως σοβαρών VMS από την αρχική τιμή αναφοράς έως τις εβδομάδες 4 και 12, συμπεριλαμβανομένων των ημερήσιων και νυκτερινών VMS μετρούμενων με τη χρήση ημερήσιου ημερολογίου εξάψεων (HFDD).

Στις OASIS 1 και 2, οι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με ελινζανετάντη έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση στη συχνότητα των μέτριων έως σοβαρών VMS από την αρχική τιμή αναφοράς έως τις εβδομάδες 4 και 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Τα αποτελέσματα της μεταβολής στη μέση συχνότητα μέτριων έως σοβαρών VMS σε διάστημα 24 ωρών από τις OASIS 1 και 2 εμφανίζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Μέση μεταβολή στη συχνότητα μέτριων έως σοβαρών VMS από την αρχική τιμή αναφοράς έως τις εβδομάδες 4 και 12 (OASIS 1 και 2)

Παράμετρος	OASIS 1		OASIS 2		Συγκεντρωτικές μελέτες (OASIS 1 και 2)	
	Ελινζανετάνη 120 mg (N = 199)	Εικονικό φάρμακο (N = 197)	Ελινζανετάνη 120 mg (N = 200)	Εικονικό φάρμακο (N = 200)	Ελινζανετάνη 120 mg (N = 399)	Εικονικό φάρμακο (N = 397)
Ανά 24 ώρες						
Αρχική τιμή αναφοράς						
Μέση τιμή (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)
Μεταβολή από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 4						
LS- μέση τιμή (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)
Διαφορά LS - μέσης τιμής έναντι εικονικού φαρμάκου (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	
τιμή p ^α	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^β	
Μεταβολή από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 12						
LS - Μέση τιμή (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)
Διαφορά LS - μέσης τιμής έναντι εικονικού φαρμάκου (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	
τιμή p ^α	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^β	

^α μονόπλευρη τιμή p ($\alpha = 0,025$)

^β ονομαστική τιμή p

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, LS-μέση τιμή: ελάχιστων τετραγώνων μέση εκτίμηση από ένα μικτό μοντέλο για την ανάλυση της διακύμανσης των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, SD: τυπική απόκλιση, SE: τυπικό σφάλμα

Στις OASIS 1 και 2, οι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με ελινζανετάνη έδειξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:

- μείωση στη συχνότητα μέτριων έως σοβαρών VMS από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 1
- μείωση στη βαρύτητα μέτριων έως σοβαρών VMS από την αρχική τιμή αναφοράς έως τις εβδομάδες 4 και 12
- βελτίωση στη συνολική βαθμολογία T του PROMIS SD SF 8b (διαταραχές του ύπνου) από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 12
- βελτίωση στη συνολική βαθμολογία MENQOL (σχετιζόμενη με την εμμηνόπαυση ποιότητα ζωής) από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 12.

Τα αποτελέσματα από τις OASIS 1 και 2 εμφανίζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (OASIS 1 και 2)

Παράμετρος	OASIS 1		OASIS 2		Συγκεντρωτικές μελέτες (OASIS 1 και 2)	
	Ελινζανετάνη 120mg (N = 199)	Εικονικό φάρμακο (N = 197)	Ελινζανετάνη 120mg (N = 200)	Εικονικό φάρμακο (N = 200)	Ελινζανετάνη 120 mg (N = 399)	Εικονικό φάρμακο (N = 397)
Ανά 24 ώρες						

Συχνότητα VMS - αρχική τιμή αναφοράς						
Μέση τιμή (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)
Συχνότητα των VMS - Μεταβολή από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 1						
LS - μέση τιμή (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)
Διαφορά LS - μέσης τιμής έναντι εικονικού φαρμάκου (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	
τιμή p ^α	< 0,0001		0,0013		< 0,0001 ^β	
Βαρύτητα των VMS - αρχική τιμή αναφοράς						
Μέση τιμή (SD) ^γ	2,56 (0,22)	2,53 (0,23)	2,53 (0,24)	2,54 (0,24)	2,54 (0,23)	2,53 (0,24)
Βαρύτητα των VMS - Μεταβολή από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 4						
LS - μέση τιμή (SE) ^γ	-0,55 (0,04)	-0,17 (0,05)	-0,56 (0,05)	-0,30 (0,05)	-0,55 (0,03)	-0,24 (0,03)
Διαφορά LS - μέσης τιμής ελινζανετάνης – εικονικού φαρμάκου (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	
τιμή p ^α	< 0,0001		0,0002		< 0,0001 ^β	
Βαρύτητα των VMS - Μεταβολή από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 12						
LS – μέση τιμή (SE) ^γ	-0,80 (0,06)	-0,33 (0,06)	-0,71 (0,07)	-0,41 (0,06)	-0,80 (0,04)	-0,37 (0,05)
Διαφορά LS - μέσης τιμής έναντι εικονικού φαρμάκου (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	
τιμή p ^α	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^β	
Ανά 7 ημέρες						
Συνολική βαθμολογία T του PROMIS SD SF 8b - αρχική τιμή αναφοράς						
μέση τιμή (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)
Συνολική βαθμολογία T του PROMIS SD SF 8b - μεταβολή από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 12						
LS - μέση τιμή (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)
Διαφορά LS - μέσης τιμής έναντι εικονικού φαρμάκου (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	
τιμή p ^α	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^β	
Συνολική βαθμολογία MENQOL - αρχική τιμή αναφοράς						
Μέση τιμή (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)
Συνολική βαθμολογία MENQOL - μεταβολή από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 12						
LS - μέση τιμή (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)
Διαφορά LS - μέσης τιμής έναντι εικονικού φαρμάκου (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	
τιμή p ^α	< 0,0001		0,0059		< 0,0001 ^β	

^α μονόπλευρη τιμή p ($\alpha=0,025$)
^β ονομαστική τιμή p
^γ αναφερόμενη σε κλίμακες 1 (ήπια) έως 3 (σοβαρά) δεδομένα από post hoc ανάλυση χρησιμοποιώντας μέτρια έως σοβαρή VMS

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, LS-μέση τιμή: ελάχιστων τετραγώνων μέση εκτίμηση από ένα μικτό μοντέλο για την ανάλυση της διακύμανσης των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, MENQOL: ποιότητα ζωής σε σχέση με την εμμηνόπαυση, PROMIS SD SF 8b: σύστημα πληροφοριών μέτρησης των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεων για τις διαταραχές του ύπνου - σύντομο έντυπο 8b, SD: τυπική απόκλιση, SE: τυπικό σφάλμα

Θεραπεία μέτριων έως σοβαρών VMS που προκαλούνται από επικουρική ενδοκρινική θεραπεία (OASIS 4)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ελινζανετάνης για τη θεραπεία μέτριων έως σοβαρών VMS που προκαλούνται από επικουρική ενδοκρινική θεραπεία μελετήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (OASIS 4) σε γυναίκες με θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς καρκίνου του μαστού ή με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης τέτοιου καρκίνου. Συνολικά 474 γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν 120 mg ελινζανετάνης ή εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως πριν την κατάκλιση για 12 εβδομάδες, που ακολουθήθηκε από ελινζανετάνη για 40 εβδομάδες, για συνολική θεραπεία διάρκειας έως 52 εβδομάδων. Από αυτές, 473 γυναίκες είχαν ιστορικό καρκίνου του μαστού και 1 γυναίκα είχε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Γυναίκες που είχαν τουλάχιστον 35 μέτρια έως σοβαρά VMS, συμπεριλαμβανομένων των (VMS) κατά τη νύχτα, ανά εβδομάδα, εντάχθηκαν στην OASIS 4. Όλες οι γυναίκες λάμβαναν ταυτόχρονα επικουρική ενδοκρινική θεραπεία με ταμοξιφαίνη (55,4%) ή αναστολείς της αρωματάσης (44,6% π.χ. αναστροζόλη), τόσο με όσο και χωρίς τη χρήση αναλόγων GnRH.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών ήταν γενικά ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Η μέση ηλικία των γυναικών ήταν τα 51,0 έτη (εύρος 28-70 έτη) με 18 γυναίκες (3,8%) 65 ετών και άνω. Οι περισσότερες γυναίκες ήταν λευκής φυλής (88,2%), 1,5% μαύρης φυλής ή αφροαμερικανικής εθνοτικής καταγωγής, 0,4% ασιατικής φυλής και 2,5% ισπανόφωνες ή λατινοαμερικανικής εθνοτικής καταγωγής. Στον πληθυσμό της μελέτης συμπεριλήφθηκαν γυναίκες με προηγούμενη υστερεκτομή (12,4%) ή προηγούμενη μονόπλευρη/αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή (12,2%).

Από τις 474 γυναίκες, οι 321 (67,7%) ταξινομήθηκαν ως γυναίκες σε μη αναπαραγωγική ηλικία και οι 153 (32,3%) ως γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (WOCBP). Στις γυναίκες που ταξινομήθηκαν ως WOCBP, απαιτήθηκε η χρήση μιας αντισυλληπτικής μεθόδου υψηλής αποτελεσματικότητας.

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή στη συχνότητα των μέτριων έως σοβαρών VMS από την αρχική τιμή αναφοράς έως τις εβδομάδες 4 και 12, συμπεριλαμβανομένων των ημερήσιων και νυκτερινών VMS μετρούμενων με τη χρήση HFDD.

Στην OASIS 4, οι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με ελινζανετάνη έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση στη συχνότητα των μέτριων έως σοβαρών VMS από την αρχική τιμή αναφοράς έως τις εβδομάδες 4 και 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο με σταθερή επίδραση έως την εβδομάδα 50. Τα αποτελέσματα της μεταβολής στη μέση συχνότητα μέτριων έως σοβαρών VMS σε διάστημα 24 ωρών από την OASIS 4 εμφανίζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Μέση μεταβολή στη συχνότητα μέτριων έως σοβαρών VMS από την αρχική τιμή αναφοράς έως τις εβδομάδες 4 και 12 (OASIS 4)

Παράμετρος	OASIS 4	
	Ελινζανετάντη 120 mg (N = 316)	Εικονικό φάρμακο (N = 158)
Ανά 24 ώρες		
Αρχική τιμή αναφοράς		
Μέση τιμή (SD)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Μεταβολή από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 4		
LS - μέση τιμή (SE)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
Διαφορά LS - μέσης τιμής ελινζανετάντης – εικονικού φαρμάκου (SE)	-3,48 (0,44)	
95% CI	-4,35, -2,61	
τιμή p ^α	< 0,0001	
Μεταβολή από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 12		
LS - μέση τιμή (SE)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
Διαφορά LS - μέσης τιμής έναντι εικονικού φαρμάκου (SE)	-3,38 (0,43)	
95% CI	-4,21, -2,54	
τιμή p ^α	< 0,0001	

^α μονόπλευρη τιμή p ($\alpha = 0,025$)

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, LS-μέση τιμή: ελάχιστων τετραγώνων μέση εκτίμηση από ένα μικτό μοντέλο για την ανάλυση της διακύμανσης των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, SD: τυπική απόκλιση, SE: τυπικό σφάλμα

Στην OASIS 4, οι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με ελινζανετάντη έδειξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:

- βελτίωση στη συνολική βαθμολογία T του PROMIS SD SF 8b (διαταραχές του ύπνου) από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 12
- βελτίωση στη συνολική βαθμολογία MENQOL (σχετιζόμενη με την εμμηνόπαυση ποιότητα ζωής) από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 12.

Τα αντίστοιχα αποτελέσματα από την OASIS 4 ήταν σε συμφωνία με τα αποτελέσματα που προέκυψαν σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά VMS που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση (OASIS 1 και 2). Τα αποτελέσματα των βασικών δευτερευόντων καταληκτικών σημείων από την OASIS 4 εμφανίζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5: Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (OASIS 4)

Παράμετρος	OASIS 4	
	Ελινζανετάντη 120 mg (N = 316)	Εικονικό φάρμακο (N = 158)
Ανά 7 ημέρες		
Συνολική βαθμολογία T του PROMIS SD SF 8b - αρχική τιμή αναφοράς		
Μέση τιμή (SD)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
Συνολική βαθμολογία T του PROMIS SD SF 8b - μεταβολή από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 12		
LS - μέση τιμή (SE)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
Διαφορά LS - μέσης τιμής έναντι εικονικού φαρμάκου (SE)	-6,12 (0,70)	
95% CI	-7,49, -4,75	
τιμή p ^a	< 0,0001	
Συνολική βαθμολογία MENQOL - αρχική τιμή αναφοράς		
μέση τιμή (SD)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
Συνολική βαθμολογία MENQOL - Μεταβολή από την αρχική τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 12		
LS - μέση τιμή (SE)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
Διαφορά LS - μέσης τιμής έναντι εικονικού φαρμάκου (SE)	-0,68 (0,10)	
95% CI	-0,88, -0,48	
τιμή p ^a	< 0,0001	

^a μονόπλευρη τιμή p ($\alpha=0,025$)

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, LS-μέση τιμή: ελάχιστων τετραγώνων μέση εκτίμηση από ένα μικτό μοντέλο για την ανάλυση της διακύμανσης των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, MENQOL: ποιότητα ζωής σε σχέση με την εμμηνοπαύση, PROMIS SD SF 8b: σύστημα πληροφοριών μέτρησης των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεων για τις διαταραχές του ύπνου - σύντομο έντυπο 8b, SD: τυπική απόκλιση, SE: τυπικό σφάλμα

Ασφάλεια του ενδομητρίου

Η ασφάλεια του ενδομητρίου της ελινζανετάντης αξιολογήθηκε κυρίως στην κλινική μελέτη OASIS 3 με διακολπικό υπέρηχο και 142 βιοψίες του ενδομητρίου που συλλέχθηκαν στις 52 εβδομάδες θεραπείας με ελινζανετάντη. Με τον διακολπικό υπέρηχο, δεν αποκαλύφθηκε αυξημένο πάχος του ενδομητρίου. Δεν υπήρξαν περιπτώσεις υπερπλασίας του ενδομητρίου ή κακοήθειας με βάση τις βιοψίες του ενδομητρίου.

Ασφάλεια του μαστού

Στη μελέτη OASIS 4 έως 52 εβδομάδες, το αναφερόμενο ποσοστό υποτροπής του καρκίνου του μαστού ήταν 0,4% σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν ταμοξιφαίνη και 1,9% σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν αναστολείς αρωματάσης σε σύγκριση με 3,4% και 2,1% αντίστοιχα στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία.

Ασφάλεια των οστών

Η ασφάλεια των οστών της ελινζανετάντης αξιολογήθηκε σε 343/628 γυναίκες στη μελέτη OASIS 3 μέσω μετρήσεων οστικής πυκνότητας (BMD). Μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας, η παρατηρούμενη μέση ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή αναφοράς στην μέτρηση BMD με την ελινζανετάντη ήταν συγκρίσιμη με εκείνη με το εικονικό φάρμακο και ήταν εντός των αναμενόμενων σχετικών με την ηλικία μεταβολών ανά έτος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Lynkuet σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία μέτριων έως σοβαρών VMS που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση ή που προκαλούνται από επικουρική ενδοκρινική θεραπεία σε σχέση με τον καρκίνο του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα μαλακά καψάκια ελινζανετάνης παρουσιάζουν μια αναλογική προς τη δόση αύξηση της C_{max} στο εύρος δόσεων από 25 mg έως 600 mg. Η AUC αυξάνεται αναλογικά προς τη δόση στο εύρος δόσεων από 25 mg έως 120 mg και περισσότερο από την αναλογική προς τη δόση στο εύρος δόσεων από 160 mg έως 600 mg.

Οι συγκεντρώσεις της ελινζανετάνης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν 5-7 ημέρες μετά από καθημερινή χορήγηση δόσης, με < 2 -πλάσια συσσώρευση.

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ελινζανετάνης είναι 52%.

Η χορήγηση 120 mg ελινζανετάνης με τροφή μειώνει το C_{max} κατά 60-70% και την $AUC_{(0-24)}$ κατά 20-40%, αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην AUC. Ο t_{max} μετατοπίστηκε από 1-1,5 ώρες υπό συνθήκες νηστείας σε 3-4 ώρες υπό συνθήκες σίτισης. Η επίδραση της τροφής δεν αναμένεται να έχει κλινική σημασία για την αποτελεσματικότητα. Το Lynkuet μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.2)

Κατανομή

Η δέσμευση της ελινζανετάνης σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι υψηλή ($> 99\%$) και επηρεάζεται από την κirkάδια διακύμανση. Ο λόγος αίματος-προς-πλάσμα είναι μεταξύ 0,6 και 0,7. Ο μέσος όγκος κατανομής μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε σταθερή κατάσταση (V_{ss}) της ελινζανετάνης είναι 137 l, υποδεικνύοντας εκτεταμένη εξωαγγειακή κατανομή. Η έκθεση της ελινζανετάνης στον ανθρώπινο εγκέφαλο δείχθηκε από κλινικές μελέτες τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET).

Βιομετασχηματισμός

Η ελινζανετάνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A4, ώστε να αποδώσει 3 ενεργούς μεταβολίτες (M30/34 [13,7%], M27 [7,6%], M18/21 [4,9%]). Η ελινζανετάνη μεταβολίζεται επίσης σε μικρό βαθμό από το CYP3A5 και τις UGT.

Αυτοί οι ενεργοί μεταβολίτες έχουν παρόμοια δραστηριότητα για τους ανθρώπινους υποδοχείς NK-1 και NK-3 σε σύγκριση με την ελινζανετάνη και συμβάλλουν κατά $< 50\%$ στη φαρμακολογική επίδραση. Η αναλογία αυτών των μεταβολιτών προς τη μητρική ένωση στο πλάσμα είναι περίπου 0,39.

Αποβολή

Η ελινζανετάνη αποβάλλεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού. Η κάθαρση της ελινζανετάνης μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση είναι 8,77 l/h. Μετά την από στόματος χορήγηση ελινζανετάνης, περίπου το 90% της δόσης απεκκρίθηκε με τα κόπρανα (κυρίως ως μεταβολίτες) και λιγότερο από 1% με τα ούρα. Η ημιζωή της ελινζανετάνης είναι περίπου 45 ώρες σε γυναίκες με VMS μετά από πολλαπλές δόσεις και 11,2 έως 33,8 ώρες σε υγιείς εθελοντές μετά από εφάπαξ δόση.

Μεταφορέας

Η ελινζανετάντη είναι *in vitro* ένα υπόστρωμα για την πρωτεΐνη μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp). Δεν αναμένεται κλινικά συναφής αλληλεπίδραση με αναστολείς και επαγωγείς της P-gp λόγω της υψηλής διαπερατότητας της ελινζανετάντης διαμέσου των μεμβρανών και της κύριας αποβολής της μέσω του μεταβολισμού.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε μια κλινική φαρμακοκινητική μελέτη, μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων 120 mg ελινζανετάντης σε ασθενείς με χρόνια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας κατηγορίας A (ήπια) Child-Pugh, η μέση μέγιστη συγκέντρωση C_{max} της ελινζανετάντης αυξήθηκε κατά 1,2 φορές και $AUC_{(0-24)}$ αυξήθηκε κατά 1,5 φορές, σε σχέση με τις υγιείς εθελόντριες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε ασθενείς με χρόνια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας κατηγορίας B (μέτρια) κατά Child-Pugh, η μέση μέγιστη συγκέντρωση C_{max} και η $AUC_{(0-24)}$ της ελινζανετάντης αυξήθηκαν κατά 2,3 φορές.

Η ελινζανετάντη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας κατηγορίας C (σοβαρή) Child-Pugh.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια κλινική φαρμακοκινητική μελέτη, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 120 mg ελινζανετάντης σε ασθενείς με μέτρια (eGFR 30-59 ml/λεπτό/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία, η μέση μέγιστη συγκέντρωση $C_{max, unbound}$ της ελινζανετάντης αυξήθηκε κατά 2,3 φορές και η $AUC_{unbound}$ αυξήθηκε κατά 2,2 φορές. Σε ασθενείς με σοβαρή (eGFR μικρότερο από 30 ml/λεπτό/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία, η μέση μέγιστη συγκέντρωση $C_{max, unbound}$ και η περιοχή υπό την καμπύλη $AUC_{unbound}$ της ελινζανετάντης αυξήθηκαν κατά 1,9 φορές.

Η ελινζανετάντη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (eGFR < 15 ml/λεπτό/1,73 m²).

Επιπτώσεις ηλικίας, φυλής και σωματικού βάρους

Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές επιπτώσεις από την ηλικία (22 έως 75 ετών), τη φυλή (Λευκοί, Μαύροι ή Αφροαμερικανοί, Ασιάτες) και το σωματικό βάρος (45 έως 129 kg) στη φαρμακοκινητική της ελινζανετάντης.

Πιθανότητες αναστολής και επαγωγής προς ένζυμα και μεταφορείς

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι σε μέγιστες εντερικές συγκεντρώσεις, η ελινζανετάντη είναι αναστολέας του CYP3A4 και των μεταφορέων P gp (P-gp) και BCRP. Σε μέγιστες συγκεντρώσεις στην πυλαία φλέβα, η ελινζανετάντη είναι αναστολέας των OATP1B1 και 1B3. Σε μέγιστες συστηματικές συγκεντρώσεις, η ελινζανετάντη είναι άμεσος και χρονικά εξαρτώμενος αναστολέας του CYP3A4 και αναστολέας των μεταφορέων P-gp, BCRP, OATP1B3 και MATE1. Η ελινζανετάντη δεν είναι επαγωγέας μέσω AhR, CAR ή PXR σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Διεξήχθησαν κλινικές μελέτες που διερεύνησαν το δυναμικό αναστολής της ελινζανετάντης προς το CYP3A4 (εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη δοσολογία με ελινζανετάντη) και τους μεταφορείς P-gp (δαβιγατράνη ετεξιλάτη) και BCRP, OATP1B1 και 1B3 (ροσουβαστατίνη). Η ελινζανετάντη είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A4 χρησιμοποιώντας μιδαζολάμη ως υπόστρωμα δείκτη (η C_{max} αυξήθηκε κατά 1,1 έως 1,5 φορές και η AUC αυξήθηκε κατά 1,4 έως 1,8 φορές). Η ελινζανετάντη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ετεξιλικής δαβιγατράνης, η οποία χρησιμοποιήθηκε ως υπόστρωμα αναφοράς της P-gp. Η ελινζανετάντη αύξησε τη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα των BCRP, OATP1B1 και 1B3) κατά 1,2 έως 1,3 φορές. Δεν διεξήχθη ειδική κλινική μελέτη DD1 για το MATE1. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην κάθαρση κρεατινίνης σε κλινική μελέτη σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 600 mg. Συνολικά, αυτό υποδεικνύει ότι η παρατηρούμενη δυνατότητα αλληλεπίδρασης *in vitro* δεν είναι κλινικά σημαντική. Στη μελέτη OASIS 4, συλλέχθηκαν σπάνια δείγματα αίματος και διερευνήθηκαν οι συγκεντρώσεις ταμοξιφαίνης και των μεταβολιτών της

(N-δεσμεθυλταμοξιφαίνη, 4-υδροξυταμοξιφαίνη και ενδοξιφαίνη). Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης της ταμοξιφαίνης και των μεταβολιτών της στο πλάσμα κατά τη συγχορήγηση με ελινζανετάντη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, φωτοτοξικότητας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης κατάχρησης.

Συστηματική τοξικότητα

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους cynomolgus.

Σε θηλυκούς αρουραίους, η καθημερινή χορήγηση ελινζανετάντης για 4 εβδομάδες σε δόσεις που αντιπροσωπεύουν 40 φορές την $AUC_{(0-24)}$ στην ανθρώπινη θεραπευτική δόση έδειξε βλεννοποίηση του κοιλιακού επιθηλίου, ατροφία της μήτρας και εμμένοντα ωχρά σωματίδια.

Σε μια μεμονωμένη μελέτη 13 εβδομάδων σε αρουραίους με χορήγηση δύο φορές ημερησίως, η καθημερινή χορήγηση ελινζανετάντης σε δόσεις που αντιπροσωπεύουν 4 φορές (αρσενικά) ή 7 φορές (θηλυκά) την $AUC_{(0-24)}$ στην ανθρώπινη θεραπευτική δόση οδήγησε σε ακούσιες μυϊκές συσπάσεις από την ημέρα 24 σε 10/88 ζώα, τα οποία αργότερα είχαν επίσης σπασμούς από την ημέρα 34. Στην ίδια μελέτη, η καθημερινή χορήγηση ελινζανετάντης σε δόσεις που αντιπροσωπεύουν ίση με ή μεγαλύτερη από 16 φορές την περιοχή υπό την καμπύλη $AUC_{(0-24)}$ στην ανθρώπινη θεραπευτική δόση έδειξε εκφύλιση και νέκρωση των σκελετικών μυών. Σπασμοί παρατηρήθηκαν επίσης σε μια μελέτη 2 ετών σε αρουραίους σε δόσεις που αντιπροσωπεύουν ίση με ή μεγαλύτερη από 20 φορές την $AUC_{(0-24)}$ στην ανθρώπινη θεραπευτική δόση.

Σε πιθήκους cynomolgus, η καθημερινή χορήγηση ελινζανετάντης για 39 εβδομάδες με χορήγηση δύο φορές ημερησίως σε δόσεις ίσες με ή μεγαλύτερες από 60 mg/kg/ημέρα έδειξε μειωμένη κυκλική δραστηριότητα των ωοθηκών. Στην ίδια μελέτη, η χορήγηση ελινζανετάντης των 80 mg/kg/ημέρα έδειξε διάρροια. Δεν παρατηρήθηκε διάρροια σε χαμηλότερη δόση 60 mg/kg/ημέρα παρά την κατά 1,8 φορές υψηλότερη συστηματική έκθεση.

Εμβρυοτοξικότητα / Τερατογένεση / Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Στις αναπτυξιακές μελέτες του εμβρύου με ελινζανετάντη σε αρουραίους και κουνέλια δεν προέκυψαν ενδείξεις τοξικότητας του εμβρύου σε δόσεις που οδήγησαν σε εκθέσεις 16 φορές και 1 φορά την $AUC_{(0-24)}$ στην ανθρώπινη θεραπευτική δόση, αντίστοιχα.

Στη μελέτη γονιμότητας θηλυκών αρουραίων και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό απώλειας εμβρύων πριν την εμφύτευση και μετά την εμφύτευση, με αποτέλεσμα μειωμένο μέγεθος τοκετοομάδας και χαμηλότερο σωματικό βάρος εμβρύων στη δόση που οδήγησε σε 16 φορές την $AUC_{(0-24)}$ στην ανθρώπινη θεραπευτική δόση. Αυτές οι επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση δόσεων που οδήγησαν σε 4 φορές την $AUC_{(0-24)}$ στην ανθρώπινη θεραπευτική δόση.

Στις μελέτες προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, τα F_0 θηλυκά ζώα εμφάνισαν απώλεια μετά την εμφύτευση, αύξηση της διάρκειας της κύησης, καθυστερημένο τοκετό και δυστοκία, καθώς και χαμηλότερο βάρος νεογνών σε δόσεις που οδήγησαν σε 23 φορές την $AUC_{(0-24)}$ στην ανθρώπινη θεραπευτική δόση (περιθώριο ασφαλείας 6,7 φορές στο NOAEL). Παρατηρήθηκε αύξηση στην απώλεια της συνολικής τοκετοομάδας και αντίστοιχη μείωση της βιωσιμότητας των νεογνών κατά την ημέρα 5 μετά τη γέννηση στο εύρος της ανθρώπινης θεραπευτικής έκθεσης.

Μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένης ελινζανετάντης σε θηλάζοντες αρουραίους, περίπου το 6% της δόσης της ελινζανετάντης απεκκρίθηκε με το γάλα.

Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μείωση της παραγωγής γάλακτος των μητέρων σε κλινικά συναφείς δόσεις.

Καρκινογένεση

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών για την ελινζανετάντη σε αρουραίους, αναφέρθηκε αύξηση των νεοπλασμάτων της μήτρας και των λεμφωμάτων. Τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε δόση τουλάχιστον 29 φορές τη συνολική AUC₍₀₋₂₄₎ στην ανθρώπινη θεραπευτική δόση και, ως εκ τούτου, δεν θεωρούνται κλινικά συναφή. Αυτές οι επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν σε δόση που αντιπροσωπεύει 7 φορές τη συνολική AUC₍₀₋₂₄₎ στην ανθρώπινη θεραπευτική δόση. Η αυξημένη επίπτωση νεοπλασμάτων της μήτρας σε ηλικιωμένους αρουραίους που έχουν υποβληθεί σε αναπαραγωγική γήρανση με έντονη μείωση του σωματικού βάρους προσομοιάζει με τις επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες διατροφικού περιορισμού σε αρουραίους και με τη χρόνια, φαρμακοεπαγόμενη υποπρολακτιναιμία, έναν ειδικό για τους αρουραίους τρόπο δράσης, ο οποίος δεν είναι συναφής για τον άνθρωπο.

Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενα με το φάρμακο νεοπλάσματα μέχρι την υψηλότερη δόση που αντιστοιχεί σε 3 φορές (αρσενικά) ή 2 φορές (θηλυκά) την AUC₍₀₋₂₄₎ στην ανθρώπινη θεραπευτική δόση στη μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 26 εβδομάδων για την ελινζανετάντη σε διαγονιδιακούς ποντικούς.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν δείξει ότι η ελινζανετάντη μπορεί να ενέχει κίνδυνο για το υδάτινο περιβάλλον (βλ. παράγραφο 6.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πλήρωση καψακίου

All-rac-α-τοκοφερόλη (E 307)
Καπρυλοκαπροϋλο-γλυκερίδια της μακρογόλης
Μονοκαπρυλοκαπρική γλυκερίνη
Μονοελαϊκή γλυκερίνη (E 471)
Πολυσορβικό 80 (E 433)

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη
Μείγμα σορβιτόλης, υγρής, μερικώς αφυδατωμένης (E 420) - γλυκερίνης (E 422)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου
Διάλυμα φωσφατιδυλοχολίνης 53% σε τριγλυκερίδια μέσης αλύσου
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Μελάνη εκτύπωσης

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (E 1521)
Οξικό φθαλικό πολυβινύλιο
Προπυλενογλυκόλη (E 1520)
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από PVC/PCTFE-αλουμίνιο/PET/χαρτί που περιέχει 12 μαλακά καψάκια (6 × 2 ως μονάδα δόσης).

Κάθε συσκευασία περιέχει 24 ή 60 μαλακά καψάκια.

Κάθε πολυσυσκευασία περιέχει 180 (3 συσκευασίες των 60) μαλακά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να ενέχει κίνδυνο για το περιβάλλον (βλ. παράγραφο 5.3). Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1991/001 - Lynkuet 60 mg - 24 soft capsules

EU/1/25/1991/002 - Lynkuet 60 mg - 60 soft capsules

EU/1/25/1991/003 - Lynkuet 60 mg - 180 soft capsules

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Νοεμβρίου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ - ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynkuet 60 mg μαλακά καψάκια
ελινζανετάντη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε καψάκιο περιέχει 60 mg ελινζανετάντης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σορβιτόλη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μαλακό καψάκιο (καψάκιο)

Πολυσυσκευασία: 180 (3 συσκευασίες των 60) μαλακά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην κόβετε, μασάτε ή συνθλίβετε τα καψάκια.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1991/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lynkuet

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynkuet 60 mg μαλακά καψάκια
ελινζανετάντη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε καψάκιο περιέχει 60 mg ελινζανετάντης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σορβιτόλη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μαλακό καψάκιο (καψάκιο)

Μέρος συσκευασίας 3 μηνών, περιέχει 60 μαλακά καψάκια. Δεν πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην κόβετε, μασάτε ή συνθλίβετε τα καψάκια.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1991/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lynkuet

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynkuet 60 mg μαλακά καψάκια
ελινζανετάντη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε καψάκιο περιέχει 60 mg ελινζανετάντης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σορβιτόλη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μαλακό καψάκιο (καψάκιο)

24 μαλακά καψάκια
60 μαλακά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην κόβετε, μασάτε ή συνθλίβετε τα καψάκια.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lynkuet

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΔΟΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynkuet 60 mg καψάκια
ελινζανετάντη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Lynkuet 60 mg μαλακά καψάκια ελινζανετάντη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Lynkuet και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lynkuet
3. Πώς να πάρετε το Lynkuet
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lynkuet
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Lynkuet και ποια είναι η χρήση του

Το Lynkuet περιέχει τη δραστική ουσία ελινζανετάντη. Είναι ένα μη ορμονικό φάρμακο.

Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των **μέτριων έως σοβαρών αγγειοκινητικών συμπτωμάτων:**

- που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση
 - που προκαλούνται από την ονομαζόμενη επικουρική ενδοκρινική θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού.
- Αυτά είναι αντι-ορμονικά φάρμακα (όπως η ταμοξιφαίνη ή η αναστροζόλη) που προλαμβάνουν την επανεμφάνιση του καρκίνου μετά την αντικαρκινική θεραπεία.

Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα είναι ξαφνικό αίσθημα ζέστης ή έντονης θερμότητας, κυρίως στο πρόσωπο, τον λαιμό και το στήθος και εφίδρωση κατά τη διάρκεια της ημέρας ή της νύχτας, τα οποία αποκαλούνται επίσης εξάψεις ή νυκτερινοί ιδρώτες.

Πώς δρα το Lynkuet

Η δραστική ουσία στο Lynkuet, η ελινζανετάντη, δρα αποκλείοντας τη δραστηριότητα ορισμένων νευρικών κυττάρων στον εγκέφαλο (των λεγόμενων νευρώνων

Κισπεπτίνης/Νευροκινίνης Β/Δυνορφίνης) που συμμετέχουν στη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος και του ύπνου. Αποκλείοντας αυτά τα νευρικά κύτταρα, το Lynkuet βοηθά στον έλεγχο των εξάψεων και των επεισοδίων νυκτερινής εφίδρωσης.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lynkuet

Μην πάρετε το Lynkuet εάν

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ελινζανετάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Lynkuet, εάν

- παίρνετε ορισμένα φάρμακα που εμποδίζουν το ηπατικό ένζυμο CYP3A4 από το να λειτουργεί κανονικά. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να κάνουν το Lynkuet να παραμείνει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο σώμα σας, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Παραδείγματα είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, όπως ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, κομπισιστάτη, ή για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, όπως ριμποσικλίμη.
 - λαμβάνετε ορμονική θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία συμπτωμάτων ανεπάρκειας οιστρογόνων).
- Εάν δεν είστε σίγουρη εάν παίρνετε τέτοια φάρμακα, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Lynkuet

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φάρμακα που λαμβάνονται με ή χωρίς ιατρική συνταγή ή φάρμακα που διατίθενται χωρίς ιατρική συνταγή, όπως βιταμίνες, συμπληρώματα διατροφής ή φυτικά φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο δρα το Lynkuet ή το Lynkuet μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν αυτά τα φάρμακα. Σε αυτά μπορεί να περιλαμβάνονται φάρμακα για:

- τη θεραπεία μυκητιασικών ή βακτηριακών λοιμώξεων, όπως ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, φλουκοναζόλη
- τη θεραπεία λοιμώξεων από τον ιό HIV, όπως ριτοναβίρη, κομπισιστάτη
- τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, όπως ριμποσικλίμη
- τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, του θωρακικού πόνου και του γρήγορου καρδιακού παλμού, όπως βεραπαμίλη
- την πρόληψη της απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση, όπως κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους
- τη θεραπεία του μακροχρόνιου πόνου, όπως φαιντανύλη

Το Lynkuet με τροφή και ποτό

Μην τρώτε γκρέιπφρουτ ή πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Ο λόγος είναι ότι το γκρέιπφρουτ επίσης εμποδίζει το ένζυμο CYP3A4 από το να λειτουργεί κανονικά και μπορεί να κάνει το Lynkuet να παραμείνει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο σώμα σας. Αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, ή εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.

Εάν θα μπορούσατε να μείνετε έγκυος, εσείς ή ο σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για την πρόληψη της κύησης ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Ρωτήστε τον γιατρό σας σχετικά με την καλύτερη μέθοδο αντισύλληψης για εσάς.

Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, σταματήστε τη λήψη του και απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν αισθάνεστε κούραση ή υπνηλία ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, προσέχετε ιδιαίτερα κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

Το Lynkuet περιέχει σορβιτόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 71 mg σορβιτόλης σε κάθε καψάκιο. Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Η σορβιτόλη μπορεί να αλλάξει το πόσο καλά δρουν άλλα φάρμακα από το στόμα όταν τα παίρνετε ταυτόχρονα.

3. Πώς να πάρετε το Lynkuet

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πρέπει να παίρνετε μία δόση (2 καψάκια) αυτού του φαρμάκου κάθε μέρα πριν την κατάκλιση.

Συζητήστε με τον γιατρό σας, εάν

- παίρνετε αυτό το φάρμακο μαζί με άλλα φάρμακα
- έχετε προβλήματα με τα νεφρά

Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει την ημερήσια δόση σας σε μόνο 1 καψάκιο κάθε μέρα πριν την κατάκλιση.

Καταπιείτε το(τα) καψάκιο(α) ολόκληρο(α) με ένα ποτήρι νερό. Μην κόβετε, μασάτε ή συνθλίβετε το(τα) καψάκιο(α) λόγω της ελαιώδους σύνθεσής του.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lynkuet από την κανονική

Η λήψη υπερβολικής ποσότητας Lynkuet μπορεί να κάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες πιο πιθανές ή πιο σοβαρές. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε πάρει υπερβολική ποσότητα αυτού του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lynkuet

Εάν παραλείψετε μια δόση πριν την κατάκλιση, πάρτε την επόμενη δόση όπως προβλέπεται την επόμενη ημέρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Lynkuet

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Lynkuet εάν δεν σας το πει ο γιατρός σας. Εάν θέλετε να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο πριν ολοκληρώσετε τη θεραπεία, απευθυνθείτε πρώτα στον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά αγγειοκινητικά συμπτώματα που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- κοιλιακός πόνος
- διάρροια
- ζάλη
- κούραση

- πονοκέφαλος
- μυϊκοί σπασμοί
- δερματικό εξάνθημα
- υπνηλία

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- αύξηση στα επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων (ALT ή AST)
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο

Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά αγγειοκινητικά συμπτώματα που προκαλούνται από επικουρική ενδοκρινική θεραπεία, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- κούραση

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- κατάθλιψη, καταθλιπτική διάθεση
- διάρροια
- αύξηση στα επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων (ALT)
- ζάλη
- τριχόπτωση
- μυϊκοί σπασμοί
- υπνηλία
- αίσθημα ιλίγγου

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- αύξηση στα επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων (AST)
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Lynkuet

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και σε κάθε κυψέλη μετά την ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Lynkuet

- Η δραστική ουσία είναι η ελινζανετάντη. Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 60 mg ελινζανετάντης.
- Τα άλλα συστατικά είναι all-rac-α-τοκοφερόλη (E 307), καπρυλοκαπροϋλο-γλυκερίδια της μακρογόλης, ζελατίνη, μονοκαπρυλοκαπρική γλυκερίνη, μονοελαϊκή γλυκερίνη (E 471), κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E 172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172), πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (E 1521), τριγλυκερίδια μέσης αλύσου, μείγμα μερικώς αφυδατωμένης υγρής σορβιτόλης (E 420) - γλυκερίνης (E 422), διάλυμα φωσφατιδυλοχολίνης 53% σε τριγλυκερίδια μέσης αλύσου, πολυσορβικό 80 (E 433), οξικό φθαλικό πολυβινύλιο, προπυλενογλυκόλη (E 1520), διοξείδιο του τιτανίου (E 171).

Βλ. «Το Lynkuet περιέχει σορβιτόλη» στην παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες.

Εμφάνιση του Lynkuet και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα μαλακά καψάκια (καψάκια) είναι αδιαφανή κόκκινου χρώματος και επιμήκη. Είναι επισημασμένα με λευκή εκτύπωση της ένδειξης «EZN60».

Διατίθενται σε κυψέλες από PVC/PCTFE-αλουμίνιο/PET/χαρτί σε κουτιά των 24 ή 60 ή ως πολυσυσκευασία με 180 (3 συσκευασίες των 60) μαλακά καψάκια. Κάθε κυψέλη περιέχει 6 × 2 καψάκια ως μονάδα δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παρασκευαστής

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.