

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lynkuet 60 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 60 mg de elinzanetant.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula blanda contiene 71 mg de sorbitol (E 420).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda (cápsula)

Cápsula opaca, de color rojo y oblonga, de aproximadamente 24 mm de longitud y 11 mm de diámetro, con la impresión en blanco de “EZN60”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lynkuet está indicado para el tratamiento de los síntomas vasomotores (SVM) de moderados a graves:

- asociados a la menopausia (ver sección 5.1),
- causados por la terapia endocrina adyuvante (TEA) relacionada con el cáncer de mama (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria recomendada es 120 mg (dos cápsulas de 60 mg) de elinzanetant tomada a la hora de acostarse.

Los beneficios del tratamiento sintomático se deben evaluar periódicamente (p. ej., durante la atención rutinaria y/o el seguimiento del cáncer), ya que la necesidad de tratamiento puede variar según la paciente o cambiar con el tiempo.

Administración concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4

La dosis diaria recomendada cuando se usa con inhibidores moderados de CYP3A4 es de 60 mg (una cápsula de 60 mg) de elinzanetant a la hora de acostarse (ver sección 4.5). Tras la interrupción del inhibidor moderado (después de entre 3 y 5 semividas del inhibidor), elinzanetant se debe usar a la dosis habitual de 120 mg una vez al día.

Dosis olvidada

Si se olvida tomar una dosis, se debe tomar la siguiente dosis a la hora programada el día siguiente.

Las pacientes no deben tomar dos dosis el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Personas de edad avanzada

No se han establecido datos de seguridad y eficacia de elinzanetant en mujeres mayores de 65 años de edad. No se puede recomendar una dosis en esta población.

Insuficiencia hepática

No es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática crónica leve (clase A de Child-Pugh).

No se recomienda el uso de elinzanetant en pacientes con insuficiencia hepática crónica moderada (clase B de Child-Pugh) o grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Para pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m²) la dosis diaria recomendada es de 60 mg (una cápsula de 60 mg) de elinzanetant a la hora de acostarse (ver sección 5.2).

No es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe a 60-89 ml/min/1,73 m²).

Población pediátrica

No hay ningún uso relevante de elinzanetant en la población pediátrica para las indicaciones de los SVM de moderados a graves asociados a la menopausia o causados por la TEA.

Forma de administración

Lynkuet se debe administrar por vía oral.

Las cápsulas se deben tomar por vía oral una vez al día a la hora de acostarse.

Las cápsulas se deben tragar enteras con agua. Las cápsulas no se deben cortar, masticar ni triturar, ya que contienen una solución oleosa.

Las cápsulas se pueden tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2), pero no se deben tomar con pomelo o con zumo de pomelo (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Sospecha de embarazo o embarazo confirmado (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso concomitante con otros medicamentos

Los inhibidores de la isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) pueden reducir el aclaramiento de elinzanetant y causar una exposición mayor. No se recomienda el uso concomitante de elinzanetant con inhibidores potentes de CYP3A4. Para el uso concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4, reducir la dosis de elinzanetant (ver sección 4.5).

Elinzanetant en combinación con otros tratamientos contra el cáncer de mama

El uso de elinzanetant se ha evaluado en combinación con TEA, que consiste en inhibidores de la aromatasas o tamoxifeno, con o sin agonistas GnRH. La decisión de tratar con elinzanetant a mujeres que reciben medicamentos distintos a los evaluados en los estudios clínicos se debe basar en una evaluación individualizada de los riesgos y beneficios.

Uso concomitante de terapia hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos para tratar los SVM asociados a la menopausia.

No se ha estudiado el uso concomitante de elinzanetant y THS con estrógenos, por lo que no se recomienda su uso concomitante. Se pueden utilizar preparaciones locales vaginales.

Excipiente con efecto conocido

Sorbitol

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los productos que contengan sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta alimentaria de sorbitol (o fructosa). El contenido de sorbitol de los medicamentos para uso por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos para uso por vía oral si se administran de forma concomitante.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre elinzanetant

Elinzanetant es metabolizado por la enzima CYP3A4 y es un sustrato para el transportador P-glicoproteína (P-gp).

Inhibidores de CYP3A4 (sustancias que aumentan la exposición a elinzanetant)

La administración concomitante de dosis diarias múltiples de itraconazol (200 mg), un inhibidor potente de CYP3A4 y de la P-gp, y elinzanetant a dosis de 120 mg produjo un aumento de aproximadamente 3,3 veces en la $C_{\text{máx}}$ y de entre 4,6 y 6,3 veces en el área bajo la curva (AUC) de elinzanetant.

Predicciones de modelización de farmacocinética de base fisiológica (PBPK, por sus siglas en inglés) tras la administración concomitante de 120 mg de elinzanetant con eritromicina, un inhibidor moderado de CYP3A4, mostraron un aumento de 3 veces del AUC y un aumento de 2 veces de la $C_{\text{máx}}$ de elinzanetant. Predicciones de PBPK tras la administración concomitante de 60 mg de elinzanetant con eritromicina, un inhibidor moderado de CYP3A4, mostraron un aumento de 1,4 veces del AUC y ningún aumento de la $C_{\text{máx}}$ de elinzanetant en comparación con la administración de 120 mg de elinzanetant solo. Predicciones de PBPK tras la administración concomitante de 120 mg de elinzanetant con cimetidina, un inhibidor débil de CYP3A4, mostraron un aumento de 1,5 veces del AUC y un aumento de 1,3 veces de la $C_{\text{máx}}$ de elinzanetant.

Elinzanetant no se debe usar junto con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., itraconazol, claritromicina, ritonavir, cobicistat o ribociclib) (ver sección 4.4).

No se recomienda el uso concomitante de elinzanetant con pomelo (zumo).

Si se utiliza concomitantemente con inhibidores de CYP3A4 (p.ej. eritromicina, ciprofloxacino, fluconazol, verapamilo) la dosis diaria de elinzanetant es 60 mg (ver sección 4.2).

No es necesario ajustar la dosis para los inhibidores débiles de CYP3A4.

Efectos de elinzanetant sobre otros medicamentos

Elinzanetant es un inhibidor débil de CYP3A4. La administración concomitante de midazolam, un sustrato sensible de CYP3A4, y dosis diarias múltiples de 120 mg de elinzanetant produjo un aumento de 1,5 veces en la $C_{\text{máx}}$ y de 1,8 veces en el AUC de midazolam.

Se requiere precaución al administrar de forma concomitante elinzanetant con sustratos sensibles de CYP3A4 con un margen terapéutico estrecho (p. ej., ciclosporina, fentanilo o tacrólimus). Se debe seguir la recomendación correspondiente en la información del producto de estos sustratos de CYP3A4.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Lynkuet está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Lynkuet, se debe interrumpir el tratamiento.

No hay datos, o estos son limitados, sobre el uso de elinzanetant en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. Se recomiendan anticonceptivos no hormonales para esta población.

Lactancia

Se desconoce si elinzanetant/metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que elinzanetant/metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Lynkuet tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos en humanos sobre el efecto de elinzanetant en la fertilidad. En el estudio de fertilidad en ratas hembra, elinzanetant no afectó a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de elinzanetant sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

La somnolencia y el cansancio son posibles reacciones adversas de elinzanetant, por lo que se debe recomendar a las mujeres que tengan cuidado al conducir o utilizar máquinas si experimentan estas reacciones durante el tratamiento con elinzanetant (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (>5 %) con elinzanetant son:

- para los SVM asociados a la menopausia: cefalea (7,8 %) y cansancio (5,0 %);
- para los SVM causados por la TEA: cansancio (14,2 %), somnolencia (9,5 %), diarrea (7,1 %), depresión (6,2 %) y espasmos musculares (5,2 %).

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de elinzanetant se basa en datos de mujeres que recibieron al menos 1 dosis de 120 mg de elinzanetant:

- 1.113 mujeres tratadas con SVM asociados a la menopausia en 3 ensayos clínicos de fase III (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) y 1 de fase II (SWITCH-1) y
- 465 mujeres tratadas con SVM causados por la TEA en un ensayo clínico de fase III separado (OASIS 4).

Las reacciones adversas se presentan en la tabla 1. Aparecen clasificadas en función de la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA.

Las reacciones adversas se presentan agrupadas en función de su frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen por la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	SVM asociados a la menopausia	SVM causados por la TEA
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes		Depresión Estado de ánimo depresivo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo Cefalea Somnolencia	Mareo Somnolencia Vértigo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal Diarrea	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes		Alanina aminotransferasa (ALT) elevada*
	Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa (ALT) elevada* Aspartato aminotransferasa (AST) elevada*	Aspartato aminotransferasa (AST) elevada*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema	Alopecia
	Poco frecuentes	Reacciones de fotosensibilidad*	Reacciones de fotosensibilidad*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares	Espasmos musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes		Cansancio
	Frecuentes	Cansancio	

* Ver sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de fotosensibilidad

En los datos de seguridad agrupados tras 52 semanas de tratamiento, se notificaron reacciones de fotosensibilidad en el 0,4% de las pacientes tratadas con elinzanetant y en el 0,1% de las pacientes tratadas con placebo.

En el estudio OASIS 4, tras 52 semanas de tratamiento, se notificaron reacciones de fotosensibilidad en el 0,9% de las pacientes tratadas con elinzanetant y en el 0,6% de las pacientes tratadas con placebo.

ALT y AST elevadas

En los datos de seguridad agrupados tras 52 semanas de tratamiento, el término “ALT elevada” se notificó en el 0,6% de las pacientes tratadas con elinzanetant y en el 0,5% de las pacientes tratadas con placebo. El término “AST elevada” se notificó en el 0,4% de las pacientes tratadas con elinzanetant y en el 0,5% de las pacientes tratadas con placebo.

En el estudio OASIS 4, tras 52 semanas de tratamiento, el término “ALT elevada” se notificó en el 1,1% de las pacientes tratadas con elinzanetant y en el 0,6% de las pacientes tratadas con placebo. El término “AST elevada” se notificó en el 0,6% de las pacientes tratadas con elinzanetant y en ninguna de las pacientes tratadas con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han probado dosis únicas de elinzanetant de hasta 600 mg en estudios clínicos en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas a dosis más altas fueron similares a las observadas con la dosis terapéutica, pero ocurrieron con una frecuencia ligeramente mayor y con una intensidad moderadamente mayor. La seguridad y la tolerabilidad de dosis una vez al día múltiples de hasta 240 mg durante 5 días fueron similares en comparación con la dosis diaria recomendada de 120 mg de elinzanetant.

En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a la paciente y considerar un tratamiento de apoyo basado en los signos y síntomas.

No hay un antídoto específico para Lynkuet.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos ginecológicos, otros productos ginecológicos, código ATC: G02CX07

Mecanismo de acción

Elinzanetant es un antagonista selectivo no hormonal del receptor de neuroquinina 1 (NK-1) y 3 (NK-3). Bloquea la señalización a través de los receptores NK-1 y NK-3 sobre las neuronas de kisspeptina/neuroquinina B/dinorfina (KNDy), lo cual se ha propuesto que normaliza la actividad neuronal implicada en la termorregulación y en la regulación del sueño.

Efectos farmacodinámicos

No se observó una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc después de la administración oral única de elinzanetant a dosis hasta 5 veces mayores que la dosis máxima recomendada.

En mujeres premenopáusicas sanas que recibieron elinzanetant durante 21 días, los resultados mostraron cambios en las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales (es decir, reducciones relacionadas con la dosis de hormona luteinizante (LH), estradiol y progesterona) y una prolongación del ciclo menstrual. Los cambios observados en las hormonas sexuales femeninas son coherentes con los efectos farmacológicos previstos de elinzanetant sobre las neuronas hipotálamicas de kisspeptina, neuroquinina B y dinorfina.

En mujeres posmenopáusicas en tratamiento con elinzanetant se observó una disminución transitoria de los niveles de hormona luteinizante (LH). No se observaron cambios significativos en los niveles de estrógenos, hormona foliculoestimulante (FSH) y testosterona en esta población. Estos efectos no son clínicamente relevantes.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de los SVM de moderados a graves asociados a la menopausia (OASIS 1-3)

La eficacia y seguridad de elinzanetant para el tratamiento de los SVM de moderados a graves asociados a la menopausia se estudiaron en tres estudios de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (OASIS 1, 2 y 3).

En los estudios OASIS 1 y 2, se asignó aleatoriamente a un total de 796 mujeres posmenopáusicas en una relación 1:1 para recibir 120 mg de elinzanetant o un placebo una vez al día a la hora de acostarse durante 12 semanas, seguido de elinzanetant durante 14 semanas, para un tratamiento total de un

máximo de 26 semanas. En los estudios OASIS 1 y 2 se incluyó a mujeres que tenían al menos 50 SVM de moderados a graves, incluidos SVM nocturnos, por semana.

En el estudio OASIS 3, se asignó aleatoriamente a un total de 628 mujeres posmenopáusicas en una relación 1:1 para recibir 120 mg de elinzanetant o un placebo una vez al día a la hora de acostarse durante 52 semanas. Para la inclusión no se exigía un número mínimo de SVM.

En los estudios OASIS 1 y 2, las siguientes características demográficas de las pacientes estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La edad media de las mujeres era de 54,6 años (intervalo 40-65 años). La mayoría de las mujeres eran de raza blanca (80,4%), el 17,1% eran de raza negra o afroamericana, el 0,5% eran de raza asiática y el 8,5% eran de etnia hispana o latina. La población del estudio incluyó a mujeres posmenopáusicas con amenorrea espontánea durante ≥ 12 meses consecutivos (62,1%), amenorrea espontánea/histerectomía durante ≥ 6 meses con FSH > 40 UI/l (29,4%) u ooforectomía unilateral/bilateral (20,6 %). Un 31,4% había utilizado terapia hormonal sustitutiva (THS) previamente.

Las variables primarias de eficacia en los estudios OASIS 1 y 2 fueron el cambio medio respecto al inicio en la frecuencia de SVM de moderados a graves en las semanas 4 y 12, incluidos SVM diurnos y nocturnos, medidos por medio de un diario de sofocos.

En los estudios OASIS 1 y 2, las mujeres tratadas con elinzanetant mostraron una reducción estadísticamente significativa respecto al inicio en la frecuencia de SVM de moderados a graves en las semanas 4 y 12 en comparación con el placebo.

En la tabla 2 se muestran los resultados del cambio en la frecuencia media de SVM de moderados a graves durante 24 horas de los estudios OASIS 1 y 2.

Tabla 2: Cambio medio respecto al inicio en la frecuencia de SVM de moderados a graves en las semanas 4 y 12 (OASIS 1 y 2)

Parámetro	OASIS 1		OASIS 2		Estudios agrupados (OASIS 1 y 2)	
	Elinzanetant 120 mg (N = 199)	Placebo (N = 197)	Elinzanetant 120 mg (N = 200)	Placebo (N = 200)	Elinzanetant 120 mg (N = 399)	Placebo (N = 397)
Por 24 horas						
Inicio						
Media (DE)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Cambio desde el inicio hasta la semana 4						
Media de MC (EE)	-7,60 (0,43)	-4,31 (0,43)	-8,58 (0,49)	-5,54 (0,49)	-8,05 (0,34)	-4,94 (0,34)
Diferencia media de MC vs placebo (EE)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
IC del 95 %	-4,47; -2,10		-4,40; -1,68		-4,06; -2,16	
Valor de p^a	$<0,0001$		$<0,0001$		$<0,0001^b$	
Cambio desde el inicio hasta la semana 12						
Media de MC (EE)	-8,66 (0,58)	-5,44 (0,59)	-9,72 (0,50)	-6,48 (0,49)	-9,16 (0,39)	-5,97 (0,39)
Diferencia media de MC vs placebo (EE)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
IC del 95 %	-4,81; -1,63		-4,60; -1,88		-4,26; -2,13	
Valor de p^a	$<0,0001$		$<0,0001$		$<0,0001^b$	

^a valor de p unilateral ($\alpha = 0,025$)

^b valor de p nominal

IC: intervalo de confianza; media de MC: media de mínimos cuadrados estimada a partir de un modelo mixto para el análisis de covarianza de medidas repetidas; DE: desviación estándar; EE: error estándar

En los estudios OASIS 1 y 2, las mujeres tratadas con elinzanetant mostraron resultados estadísticamente significativos en comparación con el placebo para las variables secundarias principales:

- reducción de la frecuencia de SVM de moderados a graves desde el inicio hasta la semana 1
- reducción de la intensidad de los SVM de moderados a graves desde el inicio hasta las semanas 4 y 12
- mejora en la puntuación T total del instrumento PROMIS SD SF 8b (alteraciones del sueño) desde el inicio hasta la semana 12
- mejora en la puntuación total del instrumento MENQOL (calidad de vida relacionada con la menopausia) desde el inicio hasta la semana 12

En la tabla 3 se presentan los resultados de los estudios OASIS 1 y 2.

Tabla 3: Variables secundarias principales(OASIS 1 y 2)

Parámetro	OASIS 1		OASIS 2		Estudios agrupados (OASIS 1 y 2)	
	Elinzanetant 120 mg (N = 199)	Placebo (N = 197)	Elinzanetant 120 mg (N = 200)	Placebo (N = 200)	Elinzanetant 120 mg (N = 399)	Placebo (N = 397)
Por 24 horas						
Frecuencia de SVM – Inicio						
Media (EE)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Frecuencia de SVM – Cambio desde el inicio hasta la semana 1						
Media de MC (EE)	-5,13 (0,33)	-2,68 (0,33)	-4,93 (0,39)	-3,28 (0,39)	-5,01 (0,26)	-2,98 (0,26)
Diferencia media de MC vs placebo (EE)	-2,45 (0,46)		-1,66 (0,55)		-2,03 (0,37)	
IC del 95 %						
Valor de p^a	-3,36; -1,55 <0,0001		-2,73; -0,58 0,0013		-2,75; -1,31 <0,0001 ^b	
Intensidad de los SVM – Inicio						
Media (DE) ^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)
Intensidad de los SVM - Cambio desde el inicio hasta la semana 4						
Media de MC (EE) ^c	-0,55 (0,04)	-0,17 (0,05)	-0, 56 (0,05)	-0,30 (0,05)	-0,55 (0,03)	-0,24 (0,03)
Diferencia media de MC vs placebo (EE)	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,07)		-0,32 (0,05)	
IC del 95 %	-0,51; -0,26		-0,39; -0,11		-0,41; -0,22	
Valor de p^a	<0,0001		0,0002		<0,0001 ^b	
Intensidad de los SVM - Cambio desde el inicio hasta la semana 12						
Media de MC (EE) ^c	-0,80 (0,06)	-0,33 (0,06)	-0,71 (0,07)	-0,41 (0,06)	-0,80 (0,04)	-0,37 (0,05)
Diferencia media de MC vs placebo (EE)	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,05)	
IC del 95 %	-0,64; -0,31		-0,56; -0,20		-0,45; -0,30	
Valor de p^a	<0,0001		<0,0001		<0,0001 ^b	

Por 7 días						
Puntuación T total del PROMIS SD SF 8b - Inicio						
Media (DE)	61,0 (7,7)	60,2 (7,2)	61,7 (6,2)	60,7 (7,2)	61,4 (7,0)	60,5 (7,2)
Puntuación T total del PROMIS SD SF 8b - Cambio desde el inicio hasta la semana 12						
Media de MC (EE)	-10,41 (0,60)	-4,83 (0,62)	-10,28 (0,54)	-5,97 (0,53)	-10,33 (0,40)	-5,39 (0,41)
Diferencia media de MC vs placebo (EE)	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
IC del 95 %	-7,18; -3,98		-5,77; -2,86		-6,02; -3,85	
Valor de p^a	<0,0001		<0,0001		<0,0001 ^b	
Puntuación total del MENQOL - Inicio						
Media (DE)	4,56 (1,27)	4,49 (1,31)	4,48 (1,14)	4,49 (1,17)	4,52 (1,20)	4,49 (1,24)
Puntuación total del MENQOL - Cambio desde el inicio hasta la semana 12						
Media de MC (EE)	-1,36 (0,08)	-0,94 (0,08)	-1,29 (0,09)	-1,00 (0,08)	-1,32 (0,06)	-0,96 (0,06)
Diferencia media de MC vs placebo (EE)	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
IC del 95 %	-0,64; -0,20		-0,53; -0,07		-0,52; -0,20	
Valor de p^a	<0,0001		0,0059		<0,0001 ^b	

^a valor de p unilateral ($\alpha=0,025$)

^b valor de p nominal

^c notificada en escalas de 1 (leve) a 3 (intenso); datos del análisis post-hoc utilizando SVM de moderados a graves

IC: intervalo de confianza; media de MC: media de mínimos cuadrados estimada a partir de un modelo mixto para el análisis de covarianza de medidas repetidas; MENQOL: *menopause-specific quality of life* (calidad de vida específica de la menopausia); PROMIS SD SF 8b: *patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b* (sistema de información para la medición de variables comunicadas por el paciente, alteración del sueño, formulario abreviado 8b); DE: desviación estándar; EE: error estándar

Tratamiento de los SVM de moderados a graves causados por la terapia endocrina adyuvante (OASIS 4)

La eficacia y seguridad de elinzanetant para el tratamiento de los SVM de moderados a graves causados por la terapia endocrina adyuvante se estudiaron en un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (OASIS 4) en mujeres con, o con riesgo de, desarrollo de cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Se asignó aleatoriamente a un total de 474 mujeres en una relación 2:1 para recibir 120 mg de elinzanetant o un placebo una vez al día a la hora de acostarse durante 12 semanas, seguido de elinzanetant durante 40 semanas, para un tratamiento total de un máximo de 52 semanas. De ellas, 473 mujeres tenían antecedentes de cáncer de mama y 1 mujer tenía un riesgo alto de desarrollo de cáncer de mama. En el estudio OASIS 4 se incluyó a mujeres que tenían al menos 35 SVM de moderados a graves, incluidos SVM nocturnos, por semana. Todas las mujeres recibieron terapia endocrina adyuvante concomitante con tamoxifeno (55,4%) o con inhibidores de la aromatasa (44,6% p. ej., anastrozol), tanto con como sin el uso de análogos de la GnRH.

Las características demográficas de las pacientes estaban, en general, equilibradas entre los grupos de tratamiento. La edad media de las mujeres era de 51 años (intervalo 28-70 años), con 18 mujeres (3,8%) de 65 años de edad o mayores. La mayoría de las mujeres eran de raza blanca (88,2%), el 1,5% eran de raza negra o afroamericana, el 0,4% eran de raza asiática y el 2,5% eran de etnia hispana o latina. La población del estudio incluyó mujeres con histerectomía previa (12,4%) u ooforectomía unilateral/bilateral previa (12,2%).

De las 474 mujeres, 321 (67,7%) se clasificaron como mujeres en edad no fértil y 153 (32,3%) se clasificaron como mujeres en edad fértil. En las mujeres clasificadas como mujeres en edad fértil era necesario el uso de un método anticonceptivo altamente efectivo.

Las variables primarias de eficacia fueron el cambio medio respecto al inicio en la frecuencia de SVM de moderados a graves en las semanas 4 y 12, incluidos SVM diurnos y nocturnos, medidos por medio de un diario de sofocos.

En el estudio OASIS 4, las mujeres tratadas con elinzanetant mostraron una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de SVM de moderados a graves desde el inicio a las semanas 4 y 12 en comparación con el placebo, con un efecto estable hasta la semana 50. En la tabla 4 se muestran los resultados del cambio en la frecuencia media de SVM de moderados a graves durante 24 horas del estudio OASIS 4.

Tabla 4: Cambio medio respecto al inicio en la frecuencia de SVM de moderados a graves en las semanas 4 y 12 (OASIS 4)

Parámetro	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (N = 316)	Placebo (N = 158)
Por 24 horas		
Inicio		
Media (DE)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Cambio desde el inicio hasta la semana 4		
Media de MC (EE)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
Diferencia media de MC vs placebo (EE)	-3,48 (0,44)	
IC del 95 %	-4,35; -2,61	
Valor de p^a	<0,0001	
Cambio desde el inicio hasta la semana 12		
Media de MC (EE)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
Diferencia media de MC vs placebo (EE)	-3,38 (0,43)	
IC del 95 %	-4,21; -2,54	
Valor de p^a	<0,0001	

^a valor de p unilateral ($\alpha = 0,025$)

IC: intervalo de confianza; media de MC: media de mínimos cuadrados estimada a partir de un modelo mixto para el análisis de covarianza de medidas repetidas; DE: desviación estándar; EE: error estándar

En el estudio OASIS 4, las mujeres tratadas con elinzanetant mostraron resultados estadísticamente significativos en comparación con el placebo para las variables secundarias principales:

- mejora en la puntuación T total del instrumento PROMIS SD SF 8b (alteraciones del sueño) desde el inicio hasta la semana 12
- mejora en la puntuación total del instrumento MENQOL (calidad de vida relacionada con la menopausia) desde el inicio hasta la semana 12
-

Los resultados respectivos del estudio OASIS 4 coincidieron con los resultados mostrados en pacientes con SVM de moderados a graves asociados a la menopausia (OASIS 1 y 2). En la tabla 5 se presentan los resultados de las variables secundarias principales del estudio OASIS 4.

Tabla 5: Variables secundarias principales (OASIS 4)

Parámetro	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (N = 316)	Placebo (N = 158)
Por 7 días		
Puntuación total T del PROMIS SD SF 8b - Inicio		
Media (DE)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
Puntuación total T del PROMIS SD SF 8b - Cambio desde el inicio hasta la semana 12		
Media de MC (EE)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
Diferencia media de MC vs placebo (EE)	-6,12 (0,70)	
IC del 95 %	-7,49; -4,75	
Valor de p^a	<0,0001	
Puntuación total del MENQOL - Inicio		
Media (DE)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
Puntuación total del MENQOL - Cambio desde el inicio hasta la semana 12		
Media de MC (EE)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
Diferencia media de MC vs placebo (EE)	-0,68 (0,10)	
IC del 95 %	-0,88; -0,48	
Valor de p^a	<0,0001	

^a valor de p unilateral ($\alpha=0,025$)

IC: intervalo de confianza; media de MC: media de mínimos cuadrados estimada a partir de un modelo mixto para el análisis de covarianza de medidas repetidas; MENQOL: *menopause-specific quality of life* (calidad de vida específica de la menopausia); PROMIS SD SF 8b: *patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b* (sistema de información para la medición de variables comunicadas por el paciente, alteración del sueño, formulario abreviado 8b); DE: desviación estándar; EE: error estándar

Seguridad endometrial

La seguridad endometrial de elinzanetant se evaluó principalmente en el estudio clínico OASIS 3 mediante ecografía transvaginal y en 142 biopsias endometriales obtenidas a las 52 semanas de tratamiento con elinzanetant. La ecografía transvaginal no mostró un aumento del grosor del endometrio. No hubo casos de hiperplasia o neoplasia malignas endometriales basados en las biopsias endometriales.

Seguridad de las mamas

En el estudio OASIS 4 hasta la semana 52, la tasa de recurrencia notificada de cáncer de mama fue de 0,4 % para pacientes que usaban tamoxifeno y de 1,9 % para los pacientes que usaban inhibidores de la aromatasas en comparación al 3,4 % y al 2,1 %, respectivamente, en la literatura publicada.

Seguridad ósea

La seguridad ósea de elinzanetant se evaluó en 343/628 mujeres en el ensayo clínico OASIS 3 mediante determinaciones de la densidad mineral ósea (DMO). Después de 52 semanas de tratamiento, el cambio porcentual medio observado respecto al inicio en la DMO con elinzanetant fue similar al observado con el placebo y se encontraba dentro de los cambios anuales relacionados con la edad previstos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Lynkuet en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de los SVM de moderados a graves asociados a la menopausia o causados por la terapia endocrina adyuvante relacionada con el cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las cápsulas blandas de elinzanetant muestran un aumento proporcional a la dosis en la $C_{\text{máx}}$ en el rango de dosis de 25 mg a 600 mg. El AUC aumenta de forma proporcional a la dosis en el rango de dosis de 25 mg a 120 mg y más que la dosis proporcional en el rango de dosis de 160 mg a 600 mg.

Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de elinzanetant se alcanzaron después de 5-7 días de administración diaria, con una acumulación < 2 veces.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de elinzanetant es del 52%.

La administración de 120 mg de elinzanetant con comida, reduce la $C_{\text{máx}}$ en un 60-70 % y el $\text{AUC}_{(0-24)}$ en un 20-40 %, pero no se observó ningún efecto en el AUC. El $t_{\text{máx}}$ pasó de 1-1,5 horas en ayunas a 3-4 horas después de comer. No se espera que el efecto de los alimentos tenga relevancia clínica para la eficacia. Lynkuet puede ser administrado con o sin alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de elinzanetant es alta (> 99%) y se ve afectada por fluctuaciones circadianas. La razón sangre:plasma es de entre 0,6 y 0,7. El volumen de distribución medio tras la administración intravenosa en estado estacionario (V_{ss}) de elinzanetant es de 137 l, que indica una extensa distribución extravascular. Se demostró la exposición a elinzanetant en el cerebro humano mediante estudios clínicos de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés).

Biotransformación

Elinzanetant se metaboliza principalmente por la enzima CYP3A4 para obtener 3 metabolitos activos (M30/34 [13,7%], M27 [7,6%] y M18/21 [4,9%]). Asimismo, elinzanetant se metaboliza en menor medida por la enzima CYP3A5 y las UGT. Los metabolitos activos tienen una potencia similar para los receptores NK-1 y NK-3 humanos en comparación con elinzanetant y contribuyen en < 50 % al efecto farmacológico. La razón de estos metabolitos respecto de la sustancia original en el plasma es de aproximadamente 0,39.

Eliminación

Elinzanetant se elimina principalmente por metabolismo. El aclaramiento de elinzanetant tras una dosis intravenosa única es de 8,77 l/h. Tras la administración oral de elinzanetant, aproximadamente el 90% de la dosis se excretó en las heces (principalmente en forma de metabolitos) y menos del 1%, en la orina. La semivida de elinzanetant es de aproximadamente 45 horas en las mujeres con SVM después de múltiples dosis y de 11,2 a 33,8 horas en voluntarias sanas después de una dosis única.

Transportador

Elinzanetant es *in vitro* un sustrato de la glicoproteína P (gp-P), una proteína transportadora. No se prevé una interacción clínicamente significativa con inhibidores e inductores de la gp-P debido a la elevada permeabilidad de elinzanetant a través de las membranas y a su eliminación principal por metabolismo.

Insuficiencia hepática

En un estudio clínico farmacocinético, tras la administración de dosis múltiples de 120 mg de elinzanetant en pacientes con insuficiencia hepática crónica de clase A de Child-Pugh (leve), la $C_{\text{máx}}$ media de elinzanetant aumentó en 1,2 veces y el $\text{AUC}_{(0-24)}$ aumentó en 1,5 veces en comparación con voluntarias sanas con una función hepática normal. En pacientes con insuficiencia hepática crónica de clase B de Child-Pugh (moderada), la $C_{\text{máx}}$ media y el $\text{AUC}_{(0-24)}$ de elinzanetant aumentaron en 2,3 veces.

Elinzanetant no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática crónica de clase C de Child-Pugh (grave).

Insuficiencia renal

En un estudio clínico farmacocinético, tras la administración de una dosis única de 120 mg de elinzanetant en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30- 59 ml/min/1,73 m²), la $C_{\text{máx, libre}}$ media de elinzanetant aumentó en 2,3 veces y el $\text{AUC}_{\text{libre}}$ aumentó en 2,2 veces. En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²), la $C_{\text{máx, libre}}$ media y el $\text{AUC}_{\text{libre}}$ de elinzanetant aumentaron en 1,9 veces.

Elinzanetant no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal terminal (TFGe < 15 ml/min/1,73 m²).

Efectos de la edad, raza y peso corporal

No hay efectos clínicos relevantes en la farmacocinética de elinzanetant relacionados con la edad (de 22 a 75 años), la raza (blanca, negra, africana, americana, asiática) ni con el peso corporal (de 45 a 129 kg).

Potencial de inhibición e inducción hacia enzimas y transportadores

Los estudios *in vitro* indicaron que, en concentraciones intestinales máximas, elinzanetant es un inhibidor del CYP3A4 y de los transportadores P-glicoproteína (P-gp) y BCRP. En concentraciones máximas en la vena porta, elinzanetant es un inhibidor de OATP1B1 y 1B3. A concentraciones sistémicas máximas, el elinzanetant es un inhibidor directo y dependiente del tiempo del CYP3A4 y un inhibidor de los transportadores P-gp, BCRP, OATP1B3 y MATE1. Elinzanetant no es un inductor a través de AhR, CAR o PXR a concentraciones clínicamente relevantes.

Se realizaron ensayos clínicos para investigar el potencial inhibidor del elinzanetant sobre el CYP3A4 (dosis única y repetida de elinzanetant) y los transportadores Pgp (dabigatrán etexilato) y BCRP, OATP1B1 y 1B3 (rosuvastatina). Elinzanetant es un inhibidor débil del CYP3A4 utilizando midazolam como sustrato índice (la $C_{\text{máx}}$ aumentó entre 1,1 y 1,5 veces y el AUC aumentó entre 1,4 y 1,8 veces). Elinzanetant no afectó a la farmacocinética del dabigatrán etexilato, que se utilizó como sustrato de referencia de P-gp. Elinzanetant aumentó la farmacocinética de la rosuvastatina (sustrato de BCRP, OATP1B1 y 1B3) entre 1,2 y 1,3 veces.

No se realizó ningún ensayo clínico específico sobre la interacción farmacológica (DDI) con MATE1. Sin embargo, en un ensayo clínico con dosis supraterapéuticas de 600 mg no se observó ningún efecto sobre el aclaramiento de creatinina. En general, esto indica que el potencial de interacción observado *in vitro* no es clínicamente relevante.

En el estudio OASIS 4, se recogieron muestras de sangre escasas y se investigaron las concentraciones de tamoxifeno y sus metabolitos (N-desmetiltamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno y endoxifeno). No se observó ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas en estado estacionario del tamoxifeno y sus metabolitos cuando se administró conjuntamente con elinzanetant.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, fototoxicidad, genotoxicidad y potencial de abuso.

Toxicidad sistémica

Se realizaron estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y macacos cynomolgus.

En ratas hembra, la administración diaria de elinzanetant durante 4 semanas a dosis equivalentes a 40 veces el $AUC_{(0-24)}$ a la dosis terapéutica en seres humanos, mostró mucificación del epitelio vaginal, atrofia uterina y persistencia del cuerpo lúteo.

En un estudio único de 13 semanas en ratas con una pauta de administración de dos veces al día, la administración diaria de elinzanetant a dosis equivalentes a 4 veces (machos) o 7 veces (hembras) el $AUC_{(0-24)}$ a la dosis terapéutica en seres humanos dio lugar a contracciones musculares involuntarias a partir del día 24 en 10/88 animales, que posteriormente también presentaron convulsiones a partir del día 34. En el mismo estudio, la administración diaria de elinzanetant a dosis equivalentes a dosis iguales o superiores a 16 veces el $AUC_{(0-24)}$ a la dosis terapéutica en seres humanos, mostró degeneración y necrosis de los músculos esqueléticos. También se observaron convulsiones en un estudio de ratas de 2 años a dosis equivalentes a dosis iguales o superiores a 20 veces el $AUC_{(0-24)}$ a la dosis terapéutica en seres humanos.

En macacos cynomolgus, la administración diaria de elinzanetant durante 39 semanas con una pauta de administración de dos veces al día a dosis iguales o superiores a 60 mg/kg al día mostró una reducción de la actividad ovárica cíclica. En el mismo estudio, la administración de elinzanetant a 80 mg/kg al día mostró diarrea. No se observó diarrea a una dosis menor de 60 mg/kg al día a pesar de que la exposición sistémica era 1,8 veces mayor.

Embriotoxicidad/Teratogenicidad/Toxicidad para la reproducción

En los estudios de desarrollo embriofetal con elinzanetant en ratas y conejos, no se observaron indicios de toxicidad embriofetal a dosis que produjeron exposiciones de 16 veces y 1 vez el $AUC_{(0-24)}$ a la dosis terapéutica en seres humanos, respectivamente.

En el estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, se observó un aumento del porcentaje de pérdida preimplantacional y posimplantacional de embriones, que dio lugar a una reducción del tamaño de la camada, y un peso corporal fetal menor a la dosis que dio lugar a una exposición de 16 veces el $AUC_{(0-24)}$ a la dosis terapéutica en seres humanos. Estos efectos no se observaron después de dosis que dieron lugar a una exposición 4 veces el $AUC_{(0-24)}$ a la dosis terapéutica en seres humanos.

En los estudios de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, las hembras F_0 mostraron pérdida posimplantacional, aumento del tiempo de gestación, retraso del parto y distocia, así como pesos menores de las crías, a dosis que dieron lugar a una exposición de 23 veces el $AUC_{(0-24)}$ a la dosis terapéutica en seres humanos (margen de seguridad 6,7 veces superior al NOAEL). Se observó un aumento de la pérdida total de la camada y una disminución correspondiente de la viabilidad de las crías el día 5 del periodo posnatal en el intervalo de exposición terapéutica en seres humanos.

Tras la administración de elinzanetant radiomarcado a ratas lactantes, aproximadamente el 6 % de la dosis de elinzanetant se excretó en la leche.

En ratas, se observó una reducción de la producción de leche a dosis clínicamente relevantes.

Carcinogenicidad

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de elinzanetant en ratas, se registró un aumento de neoplasias y linfomas uterinos. Los hallazgos se observaron a una dosis representando al menos 29 veces el $AUC_{(0-24)}$ total a la dosis terapéutica en seres humanos, por lo que no se consideran clínicamente significativos. Estos efectos no se observaron a una dosis equivalente a 7 veces el $AUC_{(0-24)}$ total a la dosis terapéutica en seres humanos. El aumento de la incidencia de neoplasias uterinas en ratas añosas en proceso de senescencia reproductiva con una reducción pronunciada del peso corporal se asemeja a los efectos observados en los estudios de restricción alimentaria en ratas y

a la hipoprolactinemia crónica inducida por fármacos, un mecanismo de acción específico de las ratas, que no es relevante para los seres humanos.

No se observaron neoplasias relacionadas con fármacos hasta la dosis más alta de 3 veces (machos) o 2 veces (hembras) el AUC₍₀₋₂₄₎ a la dosis terapéutica en seres humanos en el estudio de carcinogenicidad de 26 semanas de elinzanetant en ratones transgénicos.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que elinzanetant puede suponer un riesgo para el medio acuático (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Relleno de la cápsula

Todo-rac- α -tocoferol (E 307)
Caprilcaproil macrogolglícidos
Monocaprilcaprato de glicerol
Monooleato de glicerol (E 471)
Polisorbato 80 (E 433)

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Mezcla de sorbitol líquido parcialmente deshidratado (E 420) y glicerol (E 422)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Triglicéridos de cadena media
Solución de fosfatidilcolina al 53% en triglicéridos de cadena media
Dióxido de titanio (E 171)

Tinta de impresión

Macrogol 400 (E 1521)
Acetato ftalato de polivinilo
Propilenglicol (E 1520)
Dióxido de titanio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PCTFE-aluminio/PET/papel que contiene 12 cápsulas blandas (6×2 como unidosis).
Cada envase contiene 24 o 60 cápsulas blandas.
Cada multienvase contiene 180 (3 envases de 60) cápsulas blandas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1991/001 - Lynkuet 60 mg - 24 cápsulas blandas
EU/1/25/1991/002 - Lynkuet 60 mg - 60 capsulas blandas
EU/1/25/1991/003 - Lynkuet 60 mg - 180 cápsulas blandas

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17 noviembre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN - MULTIENVASE (INCLUYENDO BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lynkuet 60 mg cápsulas blandas
elinzanetant

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula contiene 60 mg de elinzanetant.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sorbitol. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula blanda (cápsula)

Multienvase: 180 (3 envases de 60) cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No cortar, masticar ni triturar las cápsulas.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1991/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Lynkuet

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN – ENVASE INTERMEDIO (SIN BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lynkuet 60 mg cápsulas blandas
elinzanetant

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula contiene 60 mg de elinzanetant.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sorbitol. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula blanda (cápsula)

Parte de un envase para 3 meses, que contiene 60 cápsulas blandas. No se debe vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No cortar, masticar ni triturar las cápsulas.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1991/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Lynkuet

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN (INCLUYENDO BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lynkuet 60 mg cápsulas blandas
elinzanetant

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula contiene 60 mg de elinzanetant.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sorbitol. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula blanda (cápsula)

24 cápsulas blandas
60 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No cortar, masticar ni triturar las cápsulas.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Lynkuet

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER UNIDOSIS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lynkuet 60 mg cápsulas
elinzanetant

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Lynkuet 60 mg cápsulas blandas elinzanetant

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Lynkuet y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lynkuet
3. Cómo tomar Lynkuet
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lynkuet
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Lynkuet y para qué se utiliza

Lynkuet contiene el principio activo elinzanetant. Lynkuet es un medicamento no hormonal.

Se utiliza para tratar los **síntomas vasomotores de moderados a graves**:

- asociados a la menopausia;
- causados por la denominada terapia endocrina adyuvante para tratar el cáncer de mama. Son medicamentos antihormonales (como tamoxifeno o anastrozol) que previenen la reaparición del cáncer después de un tratamiento antineoplásico.

Los síntomas vasomotores son sensaciones súbitas de calor moderado o intenso, principalmente en la cara, el cuello y el tórax, y sudoración durante el día o la noche, que también reciben el nombre de sofocos o sudores nocturnos.

Cómo funciona Lynkuet

El principio activo de Lynkuet, elinzanetant, actúa bloqueando la actividad de determinadas células nerviosas del cerebro, las llamadas neuronas kisspeptina/neuroquinina B/dinorfina, que intervienen en la regulación de la temperatura corporal y el sueño. Al bloquear estas células nerviosas, Lynkuet ayuda a controlar los sofocos y los sudores nocturnos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lynkuet

No tome Lynkuet si

- es alérgica a elinzanetant o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- está embarazada o cree que podría estarlo.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Lynkuet si

- está tomando ciertos medicamentos que impiden que la enzima hepática CYP3A4 funcione correctamente. Estos medicamentos pueden hacer que Lynkuet permanezca más tiempo en el cuerpo, lo cual puede aumentar el riesgo de efectos adversos. Algunos ejemplos son los medicamentos que se utilizan para tratar las infecciones como, por ejemplo, itraconazol, claritromicina, ritonavir, cobicistat o para tratar el cáncer de mama, como ribociclib.
- Está tomando terapia hormonal sustitutiva con estrógenos (medicamentos utilizados para tratar los síntomas de la deficiencia de estrógenos).

Si no está segura de estar tomando este tipo de medicamentos, consulte a su médico.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Lynkuet

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos obtenidos con o sin receta, o medicamentos de venta sin receta tales como vitaminas, suplementos alimenticios o medicamentos a base de plantas.

Ciertos medicamentos pueden influir en cómo funciona Lynkuet, o Lynkuet puede influir en cómo funcionan estos medicamentos. Estos pueden incluir medicamentos para:

- tratar infecciones fúngicas o bacterianas, como itraconazol, claritromicina, eritromicina, ciprofloxacino y fluconazol
- tratar infecciones por el VIH, como ritonavir y cobicistat
- tratar el cáncer de mama, como ribociclib
- tratar la presión arterial alta, el dolor de pecho y los latidos cardíacos rápidos, como verapamilo
- prevenir el rechazo de órganos después de un trasplante, como ciclosporina y tacrólimus
- tratar el dolor crónico, como fentanilo

Toma de Lynkuet con alimentos y bebidas

No coma pomelo ni beba zumo de pomelo mientras esté tomando este medicamento. Esto se debe a que el pomelo también impide que la enzima CYP3A4 funcione correctamente y puede hacer que Lynkuet permanezca más tiempo en el cuerpo. Esto puede aumentar el riesgo de efectos adversos.

Embarazo y lactancia

No tome este medicamento si está embarazada o si cree que podría estar embarazada.

Si pudiera quedarse embarazada, usted o su pareja deben usar un método anticonceptivo efectivo para prevenir el embarazo mientras esté tomando este medicamento. Pregunte a su médico el mejor método anticonceptivo para usted.

Si se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, deje de tomarlo y consulte a su médico.

Si está dando el pecho o planea hacerlo, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Si se siente cansada o somnolienta mientras esté tomando este medicamento, tenga especial precaución al conducir o utilizar máquinas.

Lynkuet contiene sorbitol

Este medicamento contiene 71 mg de sorbitol en cada cápsula. El sorbitol es una fuente de fructosa. El sorbitol puede cambiar el funcionamiento de otros medicamentos orales si se toman al mismo tiempo.

3. Cómo tomar Lynkuet

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Debe tomar una dosis (2 cápsulas) del medicamento cada día a la hora de acostarse.

Consulte a su médico si

- toma este medicamento junto con otros medicamentos
- tiene problemas de riñón

Es posible que su médico le reduzca la dosis diaria a solo 1 cápsula al día a la hora de acostarse.

Trague la(s) cápsula(s) entera(s) con un vaso de agua. No corte, mastique ni triture la(s) cápsula(s) debido a su formulación oleosa.

Si toma más Lynkuet del que debe

Tomar demasiado Lynkuet puede hacer que los efectos adversos sean más probables o graves.

Consulte a su médico o farmacéutico si ha tomado demasiado medicamento.

Si olvidó tomar Lynkuet

Si olvida tomar una dosis a la hora de acostarse, tome la siguiente dosis a la hora programada al día siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Lynkuet

No interrumpa el tratamiento con Lynkuet a menos que su médico se lo indique. Si desea interrumpir el tratamiento con este medicamento antes de finalizarlo, consulte antes a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han observado los siguientes efectos secundarios en pacientes con síntomas vasomotores de moderados a graves asociados a la menopausia:

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor abdominal
- diarrea
- mareo
- cansancio
- dolor de cabeza
- espasmos musculares
- erupción cutánea
- somnolencia

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- aumento de los niveles de determinadas enzimas hepáticas (ALT o AST)
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol

Se han observado los siguientes efectos adversos en pacientes con síntomas vasomotores de moderados a graves causados por la terapia endocrina adyuvante:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- cansancio

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- depresión, estado de ánimo depresivo
- diarrea

- aumento de los niveles de determinadas enzimas hepáticas (ALT)
- mareo
- caída del cabello
- espasmos musculares
- somnolencia
- sensación de que todo da vueltas

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- aumento de los niveles de determinadas enzimas hepáticas (AST)
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Lynkuet

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en cada blíster después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Lynkuet

- El principio activo es elinzanetant. Cada cápsula blanda contiene 60 mg de elinzanetant.
- Los demás componentes son todo-rac- α -tocoferol (E 307), caprilcaproil macroglicéridos, gelatina, monocaprilcaprato de glicerol, monooleato de glicerol (E 471), óxido de hierro rojo (E 172), óxido de hierro amarillo (E 172), macrogol 400 (E 1521), triglicéridos de cadena media, mezcla de sorbitol líquido parcialmente deshidratado (E 420) y glicerol (E 422), solución de fosfatidilcolina al 53% en triglicéridos de cadena media, polisorbato 80 (E 433), acetato ftalato de polivinilo, propilenglicol (E 1520), dióxido de titanio (E 171).

Ver “Lynkuet contiene sorbitol” en la sección 2 para más información.

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas blandas (cápsulas) son opacas, de color rojo y oblongas. Están marcadas con la impresión en color blanco de “EZN60”.

Se presentan en blísteres de PVC/PCTFE-aluminio/PET/papel en cajas con 24 o 60 cápsulas blandas en multienvasos con 180 (3 envases de 60) cápsulas blandas. Cada blíster contiene 6 × 2 cápsulas como unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

Responsable de la fabricación
Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.