

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lynkuet 60 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pehmekapsel sisaldab 60 mg elinsanetanti.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks pehmekapsel sisaldab 71 mg sorbitooli (E 420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel (kapsel)

Punane piklik läbipaistmatu kapsel, mõõtmetega ligikaudu 24 mm (pikkus) ja 11 mm (läbimõõt) ning millel on valges trükis tekst „EZN60“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lynkuet on näidustatud:

- menopausiga seotud mõõdukate või raskete vasomotoorsete sümptomite raviks (vt lõik 5.1);
- rinnanäärmevähi adjuvantsest endokriinravist põhjustatud mõõdukate või raskete vasomotoorsete sümptomite raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Elinsanetandi soovitatav ööpäevane annus on 120 mg (kaks 60 mg kapslit), mida võetakse enne magamaminekut.

Kuna ravivajadus võib indiviiditi erineda või ajas muutuda, tuleb sümptomaatilise ravist saadavat kasu regulaarselt hinnata (nt ravi ja/või vähi järelravi ajal).

Manustamine koos CYP3A4 mõõdukate inhibiitoritega

Manustamisel koos CYP3A4 mõõdukate inhibiitoritega on elinsanetandi soovitatav ööpäevane annus 60 mg (üks 60 mg kapsel) enne magamaminekut (vt lõik 4.5). Pärast mõõduka inhibiitoriga ravi lõpetamist (pärast inhibiitori 3...5-kordset poolväärtusaega) tuleb kasutada elinsanetandi tavapärast annust 120 mg üks kord ööpäevas.

Vahelejäädud annus

Kui annus jääb vahele, tuleb järgmine annus võtta järgmisel päeval plaanipärasel ajal.

Patsiendid ei tohi võtta 2 annust samal päeval, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Eakad

Elinsanetandi ohutus ja efektiivsus üle 65-aastastel naistel ei ole tõestatud. Selle patsientide rühma jaoks ei saa annustamissoovitusi anda.

Maksakahjustus

Kerge (Childi-Pugh' klass A) kroonilise maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Elinsanetanti ei ole soovitatav kasutada mõõduka (Childi-Pugh' klass B) või raske (Childi-Pugh' klass C) kroonilise maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Mõõduka või raske (eGFR alla 60 ml/min/1,73 m²) neerukahjustusega patsientidel on elinsanetandi soovitatav ööpäevane annus 60 mg (üks 60 mg kapsel) enne magamaminekut (vt lõik 5.2).

Kerge neerukahjustusega (eGFR 60...89 ml/min/1,73 m²) patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Lapsed

Puudub elinsanetandi asjakohane kasutus lastel menopausiga seotud või adjuvantsest endokriinravist põhjustatud mõõdukate või raskete vasomotoorsete sümptomite (VMS) näidustustel.

Manustamisviis

Lynkuet on suukaudseks manustamiseks.

Kapslid tuleb võtta suu kaudu üks kord ööpäevas enne magamaminekut.

Kapslid tuleb alla neelata tervelt, koos veega. Kuna kapslid sisaldavad õlilahust, ei tohi neid katki lõigata, närida ega purustada.

Kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2), kuid mitte koos greibi ega greibimahlagaga (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Tedaolev rasedus või selle kahtlus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Samaaegne kasutamine teiste ravimpreparaatidega

Tsütokroom P450 isovormi 3A4 (CYP3A4) inhibiitorid võivad aeglustada elinsanetandi kliirensit, mille tulemusena selle ekspositsioon suureneb. Elinsanetandi samaaegne kasutamine CYP3A4 tugevate inhibiitoritega ei ole soovitatav. CYP3A4 mõõdukate inhibiitorite samaaegsel kasutamisel tuleb elinsanetandi annust vähendada (vt lõik 4.5).

Elinsanetant kombinatsioonis rinnanäärmevähi teiste ravimeetoditega

Kliinilises uuringus hinnati elinsanetandi kasutamist koos adjuvantse endokriinraviga, mis hõlmas kas aromataasi inhibiitoreid või tamoksifeeni, koos gonadotropiini vabastava hormooni (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) agonistidega või ilma. Otsus ravida elinsanetandiga naisi, kes saavad muid ravimeid kui need, mida on kliinilistes uuringutes hinnatud, peab põhinema individuaalsel kasu ja riski analüüsil.

Östrogeenidega hormoonasendusravi (HAR) samaaegne kasutamine menopausiga seotud VMS-i raviks

Elinsanetandi ja östrogeenidega HAR-i samaaegset kasutamist ei ole uuritud ning seetõttu seda ei soovitata. Paikseid vaginaalseid preparaate võib kasutada.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Sorbitool

Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega. Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite toime elinsanetandile

Elinsanetant metaboliseerub CYP3A4 vahendusel ja on transportervalgu P-glükoproteiini (P-gp) substraat.

CYP3A4 inhibiitorid (ained, mis suurendavad elinsanetandi ekspositsiooni)

CYP3A4 ja P-gp tugeva inhibiitori itrakonasooli mitme ööpäevase annuse (200 mg) ja elinsanetandi 120 mg annuse koos manustamine põhjustasid elinsanetandi C_{max} -i ligikaudu 3,3-kordse ja kõveraalluse pindala (*area under the curve*, AUC) 4,6...6,3-kordse suurenemise. Füsioloogial põhineva farmakokineetilise modelleerimise põhjal tehtud prognooside kohaselt suurenes pärast elinsanetandi 120 mg annuse ja erütromütsiini (mõõdukas CYP3A4 inhibiitor) koos manustamist elinsanetandi AUC 3 korda ja C_{max} 2 korda. Füsioloogial põhineva farmakokineetilise modelleerimise põhjal tehtud prognooside kohaselt suurenes pärast elinsanetandi 60 mg annuse ja erütromütsiini (mõõdukas CYP3A4 inhibiitor) koos manustamist elinsanetandi AUC 1,4 korda ja C_{max} ei suurenenud, võrreldes ainult elinsanetandi 120 mg annuse manustamisega. Füsioloogial põhineva farmakokineetilise modelleerimise põhjal tehtud prognooside kohaselt suurenes pärast elinsanetandi 120 mg annuse ja tsimetidiini (nõrk CYP3A4 inhibiitor) koos manustamist elinsanetandi AUC 1,5 korda ja C_{max} 1,3 korda.

Elinsanetanti ei tohi kasutada koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega (nt itrakonasool, klaritromütsiin, ritonaviir, kobitsistaat või ribotsikliib) (vt lõik 4.4).

Elinsanetandi kasutamise ajal ei ole soovitatav tarbida greipi (greibimahla).

Kasutamisel samaaegselt CYP3A4 mõõdukate inhibiitoritega (nt erütromütsiin, tsiprofloksatsiin, flukonasool, verapamiil) on elinsanetandi ööpäevane annus 60 mg (vt lõik 4.2).

CYP3A4 nõrkade inhibiitorite samaaegsel kasutamisel ei ole vaja annust kohandada.

Elinsanetandi toime muudele ravimitele

Elinsanetant on CYP3A4 nõrk inhibiitor. CYP3A4 tundliku substraadi midasolaami ja elinsanetandi mitme 120 mg ööpäevase annuse koos manustamine põhjustas midasolaami C_{max} -i 1,5-kordse ja AUC 1,8-kordse suurenemise.

Elinsanetandi manustamisel koos kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 tundlike substraatidega (nt tsüklosporiin, fentanüül või takroliimus) tuleb olla ettevaatlik. Järgida tuleb nende CYP3A4 substraatide ravimiteabes toodud vastavaid soovitusi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Lynkuet on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Kui naine rasestub ravi ajal Lynkuetiga, tuleb ravi lõpetada.

Andmed elinsanetandi kasutamise kohta rasedatel puuduvad või on piiratud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid (soovitavalt mittehormonaalseid) vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas elinsanetant või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetika andmed loomadel näitavad, et elinsanetant/metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmise või katkestada / mitte alustada ravi Lynkuetiga, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Elinsanetandi toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Emastel rottidel tehtud fertiilsusuuringus elinsanetant fertiilsust ei mõjutanud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Elinsanetant mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Elinsanetandi võimalikud kõrvaltoimed on unisus ja väsimus. Seetõttu tuleb naistele öelda, et ravi ajal elinsanetandiga peab nende kõrvaltoimete esinemisel olema autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlik (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Elinsanetandi kõige sagedamini esinevad ($\geq 5\%$) kõrvaltoimed on:

- menopausiga seotud VMS-i korral peavalu (7,8%) ja väsimus (5,0%);
- adjuvantsest endokriinravist põhjustatud VMS-i korral väsimus (14,2%), unisus (9,5%), kõhulahtisus (7,1%), depressioon (6,2%) ja lihasespasmid (5,2%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ohutusprofiil põhineb nendelt naistelt saadud andmetel, kes manustasid vähemalt ühe elinsanetandi 120 mg annuse:

- 1113 naist, kellel raviti kolmes III faasi kliinilises uuringus (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) ja ühes II faasi kliinilises uuringus (SWITCH-1) menopausiga seotud VMS-i, ja
- 465 naist, kellel raviti eraldiseisvas III faasi kliinilises uuringus (OASIS 4) adjuvantsest endokriinravist põhjustatud VMS-i.

Kõrvaltoimed on loetletud tabelis 1. Need on rühmitatud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Kõrvaltoimed on rühmitatud esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Menopausiga seotud VMS	Adjuvantsest endokriinravist põhjustatud VMS
Psühhiaatrilised häired	sage		depressioon, depressiivne meeleolu
Närvisüsteemi häired	sage	pearinglus, peavalu, unisus	pearinglus, unisus, vertiigo
Seedetrakti häired	sage	kõhuvalu, kõhulahtisus	kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	sage		alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine*
	aeg-ajalt	alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine* aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine*	aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sage	lööve	alopeetsia
	aeg-ajalt	valgustundlikkusreaktsioonid*	valgustundlikkusreaktsioonid*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	sage	lihasespasmid	lihasespasmid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage		väsimus
	sage	väsimus	

* vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Valgustundlikkusreaktsioonid

Kuni 52. nädalani kogutud ohutuse koondandmete põhjal teatati valgustundlikkusreaktsioonidest 0,4% elinsanetandiga ravitud patsientidest ja 0,1% platseebot saanud patsientidest.

Uuringus OASIS 4 teatati 52. nädala jooksul valgustundlikkusreaktsioonidest 0,9% elinsanetandiga ravitud patsientidest ja 0,6% platseebot saanud patsientidest.

ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine

Kuni 52. nädalani kogutud ohutuse koondandmete põhjal teatati ALAT-i aktiivsuse suurenemisest 0,6% elinsanetandiga ravitud patsientidest ja 0,5% platseebot saanud patsientidest. ASAT-i aktiivsuse suurenemisest teatati 0,4% elinsanetandiga ravitud patsientidest ja 0,5% platseebot saanud patsientidest.

Uuringus OASIS 4 teatati 52. nädala jooksul ALAT-i aktiivsuse suurenemisest 1,1% elinsanetandiga ravitud patsientidest ja 0,6% platseebot saanud patsientidest. ASAT-i aktiivsuse suurenemisest teatati 0,6% elinsanetandiga ravitud patsientidest ja mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes kasutati tervetel vabatahtlikel elinsanetandi kuni 600 mg üksikannuseid.

Suuremate annuste manustamisel esinenud kõrvaltoimed sarnanesid raviannuse manustamisel täheldatutega, kuid esinesid veidi sagedamini ja olid mõõdukalt intensiivsemad. Mitme kuni 240 mg annuse (manustatuna üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul) ohutus ja talutavus oli sarnane elinsanetandi soovitatava 120 mg ööpäevase annuse korral täheldatuga.

Üleannustamise korral tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida ja, olenevalt nähtudest ja sümptomitest, kaaluda toetavat ravi.

Lynkuetil puudub spetsiifiline antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised günekoloogias kasutatavad ained, teised günekoloogias kasutatavad ained; ATC-kood: G02CX07

Toimemehhanism

Elinsanetant on mittehormonaalne selektiivne neurokiniin 1 (NK-1) ja neurokiniin 3 (NK-3) retseptori antagonist. See blokeerib NK-1 ja NK-3 retseptorite signaaliülekannet kisspeptiini/neurokiniin B/dünorfiini (KNDy) neuronitel, mis eeldatavasti normaliseerib termo- ja une regulatsioonis osalevate neuronite aktiivsust.

Farmakodünaamilised toimed

Elinsanetandi soovitatavast annusest kuni 5 korda suuremate annuste ühekordsel suukaudsel manustamisel ei täheldatud QTc-intervalli kliiniliselt olulist pikenemist.

Tervetel premenopausis naistel, kes said elinsanetanti 21 päeva jooksul, täheldati suguhormoonide kontsentratsioonide muutusi vereplasmas (st annusest sõltuvad vähenemised luteiniseeriva hormooni, östradiooli ja progesterooni sisalduses) ning menstruaaltsükli pikenemist. Täheldatud muutused naissuguhormoonide kontsentratsioonides on kooskõlas elinsanetandi eeldatava farmakoloogilise toimega hüpotalamuse kisspeptiini/neurokiniin B/dünorfiini neuronitele.

Elinsanetandiga ravitud postmenopausis naistel täheldati luteiniseeriva hormooni (LH) sisalduse ajutist vähenemist. Östrogeeni, folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisalduses olulisi muutusi selles populatsioonis ei täheldatud. Need toimed ei ole kliiniliselt olulised.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Menopausiga seotud mõõduka või raske VMS-i ravi (uuringud OASIS 1...3)

Elinsanetandi ohutust ja efektiivsust menopausiga seotud mõõduka või raske VMS-i ravis uuriti kolmes randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud mitmekeskeselises III faasi uuringus (OASIS 1, 2 ja 3).

Uuringutes OASIS 1 ja 2 randomiseeriti kokku 796 postmenopausis naist suhtega 1 : 1 saama 12 nädala jooksul üks kord ööpäevas enne magamaminekut kas 120 mg elinsanetanti või platseebot, millele järgnes elinsanetandi manustamine 14 nädala jooksul. Ravi kogukestus oli kuni 26 nädalat. Uuringutesse OASIS 1 ja 2 kaasati naised, kellel oli nädalas vähemalt 50 mõõdukat või rasket VMS-i, sh öised VMS-id.

Uuringusse OASIS 3 randomiseeriti kokku 628 postmenopausis naist suhtega 1 : 1 saama 52 nädala jooksul üks kord ööpäevas enne magamaminekut kas 120 mg elinsanetanti või platseebot. Kaasamise kriteeriumina ei olnud määratud VMS-i minimaalset arvu.

Uuringute OASIS 1 ja 2 ravirühmades olid tasakaalus patsientide järgmised demograafilised näitajad. Naiste keskmine vanus oli 54,6 aastat (vahemik 40...65 aastat). Enamik naistest (80,4%) olid valgenahalised, 17,1% olid mustanahalised või afroameeriklased, 0,5% olid aasialased ja 8,5% Hispaania või Ladina-Ameerika päritolu. Uuringupopulatsioon hõlmas postmenopausis naisi, kellel oli ≥ 12 järjestikust kuud kestnud spontaanne amenorröa (62,1%); kellel oli ≥ 6 kuud kestnud spontaanne amenorröa või kellele oli ≥ 6 kuu eest tehtud hüsterektoomia (folliikuleid stimuleeriva hormooni sisaldus > 40 RÜ/l) (29,4%) või kellele oli tehtud ühe-/mõlemapoolne ooforektoomia (20,6%). 31,4% naistest olid varem saanud HAR-i.

Uuringutes OASIS 1 ja 2 oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja mõõduka või raske VMS-i (nii öise kui ka päevase) esinemissageduse keskmine muutus uuringu algusest kuni 4. ja 12. nädalani, mida mõõdeti kuumahoogude päeviku abil.

Uuringutes OASIS 1 ja 2 täheldati elinsanetandiga ravitud naistel mõõduka või raske VMS-i esinemissageduse statistiliselt olulist vähenemist uuringu algusest kuni 4. ja 12. nädalani, võrreldes platseebot saanutega. 24 tunni jooksul kogetud mõõduka või raske VMS-i esinemissageduse keskmine muutus uuringutes OASIS 1 ja 2 on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Mõõduka või raske VMS-i esinemissageduse keskmine muutus uuringu algusest kuni 4. ja 12. nädalani (uuringud OASIS 1 ja 2)

Näitaja	OASIS 1		OASIS 2		Uuringute koondandmed (OASIS 1 ja 2)	
	Elinsanetant 120 mg (N = 199)	Platseebo (N = 197)	Elinsanetant 120 mg (N = 200)	Platseebo (N = 200)	Elinsanetant 120 mg (N = 399)	Platseebo (N = 397)
24 tunni kohta						
Väärtus uuringu alguses						
Keskmine (standardhälve)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Muutus uuringu algusest kuni 4. nädalani						
Vähimruutude keskmine (standardviga)	-7,60 (0,43)	-4,31 (0,43)	-8,58 (0,49)	-5,54 (0,49)	-8,05 (0,34)	-4,94 (0,34)
Vähimruutude keskmise erinevus vs. platseebo (standardviga)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
95% CI p-väärtus ^a	-4,47; -2,10 < 0,0001		-4,40; -1,68 < 0,0001		-4,06; -2,16 < 0,0001 ^b	
Muutus uuringu algusest kuni 12. nädalani						
Vähimruutude keskmine (standardviga)	-8,66 (0,58)	-5,44 (0,59)	-9,72 (0,50)	-6,48 (0,49)	-9,16 (0,39)	-5,97 (0,39)
Vähimruutude keskmise erinevus vs. platseebo (standardviga)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
95% CI p-väärtus ^a	-4,81; -1,63 < 0,0001		-4,60; -1,88 < 0,0001		-4,26; -2,13 < 0,0001 ^b	

^a ühepoolne p-väärtus ($\alpha = 0,025$)

^b nominaalne p-väärtus

CI (confidence interval): usaldusvahemik

Vähimruutude keskmine: vähimruutude keskmine, hinnatuna korduvmõõtmiste kovariatsioonanalüüsi segamudeliga.

Uuringutes OASIS 1 ja 2 täheldati elinsanetandiga ravitud naistel järgmiste oluliste teiseste tulemusnäitajate osas statistiliselt olulisi tulemusi võrreldes platseebo saanutega:

- mõõduka või raske VMS-i esinemissageduse vähenemine uuringu algusest kuni 1. nädalani;
- mõõduka või raske VMS-i raskusastme vähenemine uuringu algusest kuni 4. ja 12. nädalani;
- PROMIS SD SF 8b (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b*) T-koguskoori (unehäired) paranemine uuringu algusest kuni 12. nädalani;
- MENQOL (*Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire*) koguskoori (menopausiga seotud elukvaliteet) paranemine uuringu algusest kuni 12. nädalani.

Uuringutes OASIS 1 ja 2 saadud tulemused on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Olulised teisesed tulemusnäitajad (uuringud OASIS 1 ja 2)

Näitaja	OASIS 1		OASIS 2		Uuringute koondandmed (OASIS 1 ja 2)	
	Elinsanetant 120 mg (N = 199)	Platseebo (N = 197)	Elinsanetant 120 mg (N = 200)	Platseebo (N = 200)	Elinsanetant 120 mg (N = 399)	Platseebo (N = 397)
24 tunni kohta						
VMS-i esinemissagedus uuringu alguses						
Keskmine (standardhälve)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
VMS-i esinemissagedus – muutus uuringu algusest kuni 1. nädalani						
Vähimruutude keskmine (standardviga)	-5,13 (0,33)	-2,68 (0,33)	-4,93 (0,39)	-3,28 (0,39)	-5,01 (0,26)	-2,98 (0,26)
Vähimruutude keskmise erinevus vs. platseebo (standardviga)	-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	
p-väärtus ^a	< 0,0001		0,0013		< 0,0001 ^b	
VMS-i raskusaste uuringu alguses						
Keskmine (standardhälve) ^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)
VMS-i raskusaste – muutus uuringu algusest kuni 4. nädalani						
Vähimruutude keskmine (standardviga) ^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)
Vähimruutude keskmise erinevus vs. platseebo (standardviga)	-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	
p-väärtus ^a	< 0,0001		0,0002		< 0,0001 ^b	
VMS-i raskusaste – muutus uuringu algusest kuni 12. nädalani						
Vähimruutude keskmine (standardviga) ^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)

Vähimruutude keskmise erinevus vs. platseebo (standardviga)	-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	
p-väärtus ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
7 päeva kohta						
PROMIS SD SF 8b T-koguskoor uuringu alguses						
Keskmine (standardhälve)	61,0 (7,7)	60,2 (7,2)	61,7 (6,2)	60,7 (7,2)	61,4 (7,0)	60,5 (7,2)
PROMIS SD SF 8b T-koguskoor – muutus uuringu algusest kuni 12. nädalani						
Vähimruutude keskmise erinevus vs. platseebo (standardviga)	-10,41 (0,60)	-4,83 (0,62)	-10,28 (0,54)	-5,97 (0,53)	-10,33 (0,40)	-5,39 (0,41)
Vähimruutude keskmise erinevus vs. platseebo (standardviga)	-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	
p-väärtus ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
MENQOL-i koguskoor uuringu alguses						
Keskmine (standardhälve)	4,56 (1,27)	4,49 (1,31)	4,48 (1,14)	4,49 (1,17)	4,52 (1,20)	4,49 (1,24)
MENQOL-i koguskoor – muutus uuringu algusest kuni 12. nädalani						
Vähimruutude keskmise erinevus vs. platseebo (standardviga)	-1,36 (0,08)	-0,94 (0,08)	-1,29 (0,09)	-1,00 (0,08)	-1,32 (0,06)	-0,96 (0,06)
Vähimruutude keskmise erinevus vs. platseebo (standardviga)	-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	
p-väärtus ^a	< 0,0001		0,0059		< 0,0001 ^b	

^a ühepoolne p-väärtus ($\alpha = 0,025$)

^b nominaalne p-väärtus

^c teatatud skaalal 1-st (kerge) kuni 3-ni (raske); andmed *post hoc* analüüsist, milles kasutati andmeid mõõduka kuni raske VMS-i kohta.

CI: usaldusvahemik

Vähimruutude keskmine: vähimruutude keskmine, hinnatuna korduvmõõtmiste kovariatsioonanalüüsi segamudeliga.

MENQOL: menopausiga seotud elukvaliteedi küsimustik.

PROMIS SD SF 8b: patsiendi teatatud tulemuste mõõtmise infosüsteemi lühivorm 8b unehäirete kohta.

Adjuvantsest endokriinravist põhjustatud mõõduka või raske VMS-i ravi (uuring OASIS 4)

Elinsanetandi efektiivsust ja ohutust adjuvantsest endokriinravist põhjustatud mõõduka või raske VMS-i ravis uuriti randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud mitmekeskuselises III faasi uuringus (OASIS 4) naistel, kellel oli hormoonretseptor-positiivne rinnanäärmevähk või suur risk selle tekkeks. Kokku randomiseeriti 474 naist suhtega 2 : 1 saama 12 nädala jooksul üks kord ööpäevas enne magamaminekut kas 120 mg elinsanetanti või platseebot, millele järgnes elinsanetandi manustamine 40 nädala jooksul. Ravi kogukestus oli kuni 52 nädalat. 473 naisel oli anamneesis rinnanäärmevähk ja ühel naisel oli suur rinnanäärmevähi tekke risk. Uuringusse OASIS 4 kaasati naised, kellel oli nädalas vähemalt 35 mõõdukat või rasket VMS-i, sh öised VMS-id. Kõik naised said

samaaegselt adjuvantset endokriinravi tamoksifeeni (55,4%) või aromataasi inhibiitoritega (44,6%, nt anastrosool) koos gonadotropiini vabastava hormooni (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) analoogiga või ilma.

Patsientide demograafilised näitajad olid erinevates ravirühmades üldiselt tasakaalus. Naiste keskmine vanus oli 51 aastat (vahemik 28...70 aastat), 18 naist (3,8%) olid vanuses 65 aastat või vanemad. Enamik naistest (88,2%) olid valgenahalised, 1,5% olid mustanahalised või afroameeriklased, 0,4% olid aasialased ja 2,5% Hispaania või Ladina-Ameerika päritolu. Uuringupopulatsioon hõlmas naisi, kellele oli tehtud hüsterektoomia (12,4%) või ühe-/mõlemapoolne ooforektoomia (12,2%).

Neist 474 naisest määratleti 321 (67,7%) kui mitterasestumisvõimelised ja 153 (32,3%) kui rasestumisvõimelised naised. Rasestumisvõimelistena määratletud naised pidid kasutama väga efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli mõõduka või raske VMS-i (nii öise kui ka päevase) esinemissageduse keskmine muutus uuringu algusest kuni 4. ja 12. nädalani, mida mõõdeti kuumahoogude päeviku abil.

Uuringus OASIS 4 täheldati elinsanetandiga ravitud naistel mõõduka või raske VMS-i esinemissageduse statistiliselt olulist vähenemist uuringu algusest kuni 4. ja 12. nädalani võrreldes platseebo saanutega. Stabiilne toime püsis kuni 50. nädalani. 24 tunni jooksul kogetud mõõduka või raske VMS-i esinemissageduse keskmine muutus uuringus OASIS 4 on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Mõõduka või raske VMS-i esinemissageduse keskmine muutus uuringu algusest kuni 4. ja 12. nädalani (uuring OASIS 4)

Näitaja	OASIS 4	
	Elinsanetant 120 mg (N = 316)	Platseebo (N = 158)
24 tunni kohta		
Väärtus uuringu alguses		
Keskmine (standardhälve)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Muutus uuringu algusest kuni 4. nädalani		
Vähimruutude keskmine (standardviga)	−6,47 (0,26)	−2,99 (0,36)
Vähimruutude keskmise erinevus vs. platseebo (standardviga)	−3,48 (0,44)	
95% CI	−4,35; −2,61	
p-väärtus ^a	< 0,0001	
Muutus uuringu algusest kuni 12. nädalani		
Vähimruutude keskmine (standardviga)	−7,53 (0,25)	−4,16 (0,35)
Vähimruutude keskmise erinevus vs. platseebo (standardviga)	−3,38 (0,43)	
95% CI	−4,21; −2,54	
p-väärtus ^a	< 0,0001	

^a ühepoolne p-väärtus ($\alpha = 0,025$)

CI: usaldusvahemik

Vähimruutude keskmine: vähimruutude keskmine, hinnatuna korduvmõõtmiste kovariatsioonanalüüsi segamudeliga.

Uuringus OASIS 4 täheldati elinsanetandiga ravitud naistel järgmiste oluliste teiseste tulemusnäitajate osas statistiliselt olulisi tulemusi võrreldes platseebo saanutega:

- PROMIS SD SF 8b (patsiendi teatatud tulemusnäitajate mõõtmise infosüsteemi lühivorm 8b unehäirete kohta) T-koguskoori paranemine uuringu algusest kuni 12. nädalani;
- MENQOL (menopausiga seotud elukvaliteedi küsimustik) koguskoori paranemine uuringu algusest kuni 12. nädalani.

Uuringus OASIS 4 saavutatud tulemused olid sarnased uuringutes OASIS 1 ja 2 menopausiga seotud mõõduka või raske VMS-ga patsientidel täheldatuga. Oluliste teisest tulemusnäitajate tulemused uuringus OASIS 4 on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Olulised teisest tulemusnäitajad (uuring OASIS 4)

Näitaja	OASIS 4	
	Elinsanetant 120 mg (N = 316)	Platseebo (N = 158)
7 päeva kohta		
PROMIS SD SF 8b T-koguskoor uuringu alguses		
Keskmine (standardhälve)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
PROMIS SD SF 8b T-koguskoor - muutus uuringu algusest kuni 12. nädalani		
Vähimruutude keskmine (standardviga)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
Vähimruutude keskmise erinevus vs. platseebo (standardviga)	-6,12 (0,70)	
95% CI	-7,49; -4,75	
p-väärtus ^a	< 0,0001	
MENQOL-i koguskoor uuringu alguses		
Keskmine (standardhälve)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
MENQOL-i koguskoor - muutus uuringu algusest kuni 12. nädalani		
Vähimruutude keskmine (standardviga)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
Vähimruutude keskmise erinevus vs. platseebo (standardviga)	-0,68 (0,10)	
95% CI	-0,88; -0,48	
p-väärtus ^a	< 0,0001	

^a ühepoolne p-väärtus ($\alpha = 0,025$)

CI: usaldusvahemik

Vähimruutude keskmine: vähimruutude keskmine, hinnatuna korduvmõõtmiste kovariatsioonanalüüsi segamudeliga.

MENQOL: menopausiga seotud elukvaliteedi küsimustik.

PROMIS SD SF 8b: patsiendi teatatud tulemuste mõõtmise infosüsteemi lühivorm 8b unehäirete kohta.

Ohutus – endomeetrium

Elinsanetandi toimet endomeetriumile hinnati eeskätt kliinilises uuringus OASIS 3 transvaginaalse ultraheli ja 142 endomeetriumi biopsia abil, mis tehti elinsanetandiga ravi 52. nädala jooksul. Transvaginaalne ultraheli ei näidanud endomeetriumi paksuse suurenemist. Endomeetriumi biopsia hindamiste käigus ei tuvastatud ühtegi endomeetriumi hüperplaasia ega maliigse juhtu.

Ohutus – rinnanäärmed

Kliinilises uuringus OASIS 4 teatati kuni 52. nädalani rinnanäärmevähi retsidiividest 0,4% tamoksifeeni kasutanud ja 1,9% aromataasi inhibiitoreid kasutanud patsientidest, avaldatud teaduskirjanduses olid vastavad määrad 3,4% ja 2,1%.

Ohutus – luud

Elinsanetandi toimet luudele hinnati 343 naisel 628-st kliinilises uuringus OASIS 3 luude mineraalse tiheduse (LMT) mõõtmise teel. Pärast 52-nädalast ravi oli LMT protsentuaalne keskmine muutus võrreldes uuringu algusega elinsanetandi- ja platseeborühmas võrreldav ning jäi aasta jooksul eeldatavate vananemisega seotud muutuste piiridesse.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Lynkuetiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta menopausiga seotud või rinnanäärmevähi adjuvantsest endokriinravist põhjustatud mõõduka või raske VMS-i ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Elinsanetandi pehmekapsli manustamisel suurenes C_{max} annusevahemikus 25...600 mg annusega proportsionaalselt. Annusevahemikus 25...120 mg suurenes AUC annusega proportsionaalselt ja annusevahemikus 160...600 mg rohkem kui annusega proportsionaalselt.

Igapäevase manustamise korral saavutati elinsanetandi tasakaalukontsentratsioon plasmas 5...7 päevaga, akumulatsioon oli < 2-kordne.

Imendumine

Elinsanetandi absoluutne biosaadavus on 52%.

Elinsanetandi 120 mg annuse manustamine koos toiduga vähendab C_{max} -i 60...70% ja $AUC_{(0-24)}$ -d 20...40%, kuid toimet AUC-le ei täheldatud. t_{max} oli tühja kõhuga võetuna 1...1,5 tundi, mis pikenes täis kõhuga võtmise korral 3...4 tunnini. Toit ei avalda eeldatavasti kliiniliselt olulist toimet efektiivsusele. Lynkuetti võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Elinsanetant seondub ulatuslikult plasmavalkudega (> 99%), seondumisele on iseloomulik ööpäevane kõikumine (tsirkaadritm). Suhe veres *versus* plasmas jääb vahemikku 0,6...0,7. Pärast intravenooset manustamist on elinsanetandi keskmine jaotusruumala tasakaalutingimustes (V_{ss}) 137 l, mis näitab ulatuslikku ekstravaskulaarset jaotumist. Kliinilised positronemissioontomograafia (PET) uuringud näitasid elinsanetandi ekspositsiooni inimese ajus.

Biotransformatsioon

Elinsanetant metaboliseerub peamiselt CYP3A4 vahendusel, moodustades 3 aktiivset metaboliiti (M30/34 (13,7%), M27 (7,6%), M18/21 (4,9%)). Elinsanetant metaboliseerub vähesel määral ka CYP3A5 ja UGT-de vahendusel. Aktiivsete metaboliitide toime inimese NK-1 ja NK-3 retseptoritele sarnaneb elinsanetandi omaga ja moodustab < 50% farmakoloogilisest toimest. Metaboliitide-ravimi suhe plasmas on ligikaudu 0,39.

Eritumine

Elinsanetant elimineeritakse peamiselt metabolismi teel. Elinsanetandi kliirens pärast ühekordse intravenoosse annuse manustamist on 8,77 l/h. Pärast elinsanetandi suukaudset manustamist eritus ligikaudu 90% annusest roojaga (peamiselt metaboliitidena) ja alla 1% uriiniga. Elinsanetandi poolväärtusaeg on VMS-ga naistel ligikaudu 45 tundi pärast mitme annuse manustamist ja 11,2...33,8 tundi tervetel vabatahtlikel pärast ühe annuse manustamist.

Transporter

In vitro on elinsanetant transportervalgu P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Kuna elinsanetant tungib suurel määral läbi membraanide ja elimineeritakse peamiselt metabolismi käigus, ei eeldata kliiniliselt olulisi koostoimeid P-gp inhibiitorite ega indutseerijatega.

Maksakahjustus

Kliinilises farmakokineetika uuringus, pärast elinsanetandi mitme 120 mg annuse manustamist Childi-Pugh' klass A (kerge) kroonilise maksakahjustusega patsientidele suurenesid elinsanetandi keskmine $C_{\max}$ 1,2 korda ja $AUC_{(0-24)}$ 1,5 korda võrreldes normaalse maksafunktsiooniga tervete vabatahtlikega. Childi-Pugh' klass B (mõõduka) kroonilise maksakahjustusega patsientidel suurenesid elinsanetandi keskmine $C_{\max}$ ja $AUC_{(0-24)}$ 2,3 korda.

Elinsanetanti ei ole uuritud Childi-Pugh' klass C (raske) kroonilise maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Kliinilises farmakokineetika uuringus, pärast ühekordset elinsanetandi 120 mg annuse manustamist mõõduka (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) neerukahjustusega patsientidele suurenesid elinsanetandi keskmine $C_{\max, \text{unbound}}$ 2,3 korda ja AUC_{unbound} 2,2 korda. Raske (eGFR alla 30 ml/min/1,73 m²) neerukahjustusega patsientidel suurenesid elinsanetandi keskmine $C_{\max, \text{unbound}}$ ja AUC_{unbound} 1,9 korda.

Elinsanetanti ei ole uuritud lõppstaadiumis neeruhaigusega (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) patsientidel.

Vanuse, rassi ja kehakaalu mõju

Vanus (22...75 aastat), rass (valgenahalised, mustanahalised või afroameeriklased, aasialased) ja kehakaal (45...129 kg) ei mõjuta elinsanetandi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Võime inhibeerida ja indutseerida ensüüme ja transportereid

In vitro uuringute tulemused näitasid, et maksimaalse kontsentratsiooni juures soolestikus on elinsanetant CYP3A4 ja transporterite P-glükoproteiini (P-gp) ning BCRP inhibiitor. Maksimaalse kontsentratsiooni korral värateveenil on elinsanetant OATP1B1 ja 1B3 inhibiitor. Maksimaalse süsteemse kontsentratsiooni juures on elinsanetant CYP3A4 otsene ja ajast sõltuv inhibiitor ning transporterite P-gp, BCRP, OATP1B3 ja MATE1 inhibiitor. Kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei ole elinsanetant indutseerija AhR-i, CAR-i ega PXR-i kaudu.

Kliinilistes uuringutes hinnati elinsanetandi võimet inhibeerida CYP3A4 (elinsanetandi ühe- ja mitmekordsel manustamisel) ja transportereid P-gp (dabigatraaneteksilaat) ja BCRP, OATP1B1 ning 1B3 (rosuvastatiin). Kasutades indekssubstraadina midasolaami, ilmnes et elinsanetant on CYP3A4 nõrk inhibiitor (midasolaami $C_{\max}$ suurenes 1,1...1,5 korda ja AUC suurenes 1,4...1,8 korda). Elinsanetant ei mõjutanud P-gp puhul võrdlussubstraadina kasutatud dabigatraaneteksilaadi farmakokineetikat. Elinsanetant suurendas rosuvastatiini (BCRP, OATP1B1 ja 1B3 substraat) farmakokineetikat 1,2...1,3 korda.

MATE1 kohta ei ole spetsiaalset kliinilist ravimite koostoimeuuringut tehtud. Siiski ei täheldatud kliinilises uuringus supraterapeutilise annuse 600 mg kasutamisel toimet kreatiniini kliirensile.

Üldiselt näitab see, et täheldatud võimalik koostoime *in vitro* ei ole kliiniliselt oluline.

Uuringus OASIS 4 tehti mõned vereanalüüsid, kus uuriti tamoksifeeni ja selle metaboliitide (N-desmetüültamoksifeen, 4-hüdroksütamoksifeen ja endoksifeen) kontsentratsioone. Elinsanetandiga koos manustamine ei avaldanud tasakaalutingimustes toimet tamoksifeeni ja selle metaboliitide kontsentratsioonile plasmas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, fototoksilisuse, genotoksilisuse ja väärkasutamise riski mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Süsteemne toksilisus

Korduvtoksilisuse uuringud tehti rottide ja jaava makaakidega.

Emastel rottidel põhjustas elinsanetandi igapäevane manustamine 4 nädala jooksul (annustes, mis tekitasid 40 korda suurema $AUC_{(0-24)}$ kui inimese raviannusega saavutatav) tupeepiteelirakkude muundumist lima eritavateks rakkudeks, emaka atroofiat ja püsivat kollaskeha.

Ühes rottidega tehtud 13-nädalases uuringus, kus ravimit manustati kaks korda ööpäevas, põhjustas elinsanetandi igapäevane manustamine (annustes, mis tekitas isasloomadel 4 korda suurema ja emasloomadel 7 korda suurema $AUC_{(0-24)}$ kui inimese raviannusega saavutatav) alates 24 päevast 10 loomal 88-st lihaste tahtmatuid kokkutõmbeid ja hiljem, alates 34. päevast, ka krambihooge. Samas uuringus täheldati elinsanetandi igapäevasel manustamisel (annustes, mis tekitas vähemalt 16 korda suurema $AUC_{(0-24)}$ kui inimese raviannusega saavutatav) skeletilihaste degeneratsiooni ja nekroosi. Krambihooge täheldati ka rottidega tehtud 2-aastases uuringus, kus manustatud annused tekitasid 20-kordse või suurema $AUC_{(0-24)}$ kui inimese raviannusega saavutatav.

Jaava makaakidel, kellele manustati 39 nädala jooksul kaks korda ööpäevas elinsanetanti annuses 60 mg/kg või rohkem, täheldati munasarjade tsüklilise aktiivsuse vähenemist. Samas uuringus täheldati elinsanetandi 80 mg/kg ööpäevas manustamisel kõhulahtisust. Kõhulahtisust ei täheldatud väiksema annuse 60 mg/kg ööpäevas puhul, kuigi süsteemne ekspositsioon oli 1,8 korda suurem.

Embrüotoksilisus/teratogeensus/reproduktsioonitoksilisus

Elinsanetandiga tehtud embrüofetaalse arengu uuringutes rottidel ja küülikutel ei leitud (annuste korral, mis põhjustasid $AUC_{(0-24)}$ vastavalt 16-kordse ja 1-kordse suurenemise võrreldes inimese raviannusega saavutatavaga) tõendeid embrüofetaalse toksilisuse kohta.

Emaste rottidega tehtud fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus täheldati (annuste korral, mis tekitasid $AUC_{(0-24)}$ 16-kordse suurenemise võrreldes inimese raviannusega saavutatavaga) implantatsioonieelselt ja -järgselt hukkunud embrüote suuremat osakaalu, mille tagajärjel olid pesakonnad väiksemad, ning loodete kehamass väiksem. Neid toimeid ei täheldatud annuste korral, mis põhjustasid 4 korda suurema $AUC_{(0-24)}$ kui inimese raviannusega saavutatav.

Rottidega tehtud pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati (annuste korral, mis põhjustasid 23 korda suurema $AUC_{(0-24)}$ kui inimese raviannusega saavutatav) F_0 -emasloomadel embrüote implantatsioonijärgset hukkumist, gestatsiooni kestuse pikenemist, poegimise edasilükkumist ja düstookiat, samuti poegade väiksemat kehamassi (täheldatavate kõrvaltoimeteta annuse (*no observed adverse effect level*, NOAEL) juures oli ohutusvaru 6,7-kordne). Inimese raviannusega saavutatava ekspositsioonivahemiku korral täheldati 5. poegimisjärgsel päeval kogu pesakonna hukkumise sagenemist ja poegade eluvõimelisuse vastavat vähenemist.

Pärast radiomärgistatud elinsanetandi manustamist lakteerivatele rottidele eritus ligikaudu 6% elinsanetandi annusest piimaga.

Rottidel täheldati kliiniliselt oluliste annuste korral emasloomade piimatoodangu vähenemist.

Kartsinogeensus

Elinsanetandi 2 aastat kestnud kartsinogeensusu uuringus rottidel teatati emaka kasvajate ja lümfoomide esinemissageduse suurenemisest. Neid leide täheldati annuste korral, mis tekitasid vähemalt 29-kordse $AUC_{(0-24)}$ kui inimese raviannusega saavutatav, mistõttu ei loeta seda kliiniliselt oluliseks. Neid toimeid ei täheldatud annuste korral, mis tekitasid 7 korda suurema $AUC_{(0-24)}$ kui inimesel raviannusega saavutatav. Emaka kasvajate esinemissageduse suurenemine eakatel rottidel, kellel väheneb sigimisvõime, millega kaasneb märkimisväärne kehamassi vähenemine, sarnaneb rottidega tehtud toitumispriirangute uuringutes täheldatud toimetega ja kroonilise, ravimite tingitud hüpoprolaktineemiaga, mis on rottidele spetsiifiline toimemehhanism ega ole inimeste puhul asjakohane.

Elinsanetandi 26-nädalases transgeensetel hiirtel läbi viidud kartsinogeensuse uuringus ei täheldatud ravimist tingitud kasvajaid kuni suurima kasutatud annuseni (tekitas isasloomadel 3 korda suurema või emasloomadel 2 korda suurema AUC₍₀₋₂₄₎ kui inimese raviannusega saavutatav).

Keskkonnariski hindamine

Keskkonnariski hindamise uuringud on näidanud, et elinsanetant võib ohustada veekeskkonda (vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

all-rac-alfatokoferool (E 307)
kaprülokaproülmakrogoolglütseriidid
glütseroolmonokaprülokapraat
glütseroolmonooleaat (E 471)
polüsorbaat 80 (E 433)

Kapsli kest

želatiin
osaliselt dehüdreeritud vedela sorbitooli (E 420) ja glütserooli (E 422) segu
punane raudoksiid (E 172)
kollane raudoksiid (E 172)
keskmise ahelapikkusega triglütseriidid
fosfatidüülkoliini 53% lahus keskmise ahelapikkusega triglütseriidides
titaandioksiid (E 171)

Trükitint

makrogool 400 (E 1521)
polüvinüülatsetaatftalaat
propüleenglükool (E 1520)
titaandioksiid (E 171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE-alumiinium/PET/paberblister, mis sisaldab 12 pehmekapslit (6 × 2 üksikannust).
Üks pakend sisaldab 24 või 60 pehmekapslit.
Üks mitmikpakend sisaldab 180 pehmekapslit (3 pakendit × 60 kapslit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

See ravimpreparaat võib ohustada keskkonda (vt lõik 5.3). Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP – MITMIKPAKEND (SINISE RAAMIGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lynkuet 60 mg pehmekapslid
elinsanetant

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 60 mg elinsanetanti.

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pehmekapsel (kapsel)

Mitmikpakend: 180 (3 × 60) pehmekapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Kapsleid ei tohi katki lõigata, närida ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/25/1991/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Lynkuet

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP – VAHEPAKEND (SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lynkuet 60 mg pehmekapslid
elinsanetant

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 60 mg elinsanetanti.

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pehmekapsel (kapsel)

Osa 3 kuu pakendist, sisaldab 60 pehmekapslit. Ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Kapsleid ei tohi katki lõigata, närida ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/25/1991/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Lynkuet

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (SINISE RAAMIGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lynkuet 60 mg pehmekapslid
elinsanetant

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 60 mg elinsanetanti.

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pehmekapsel (kapsel)

24 pehmekapslit
60 pehmekapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Kapsleid ei tohi katki lõigata, närida ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Lynkuet

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSELINE BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lynkuet 60 mg kapslid
elinsanetant

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer AG

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Lynkuet 60 mg pehmekapslid elinsanetant

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lynkuet ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lynkueti võtmist
3. Kuidas Lynkuetti võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lynkuetti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lynkuet ja milleks seda kasutatakse

Lynkuet sisaldab toimeainena elinsanetanti, see on mittehormonaalne ravim.

Lynkuetti kasutatakse ravimaks **mõõdukaid või raskeid vasomotoorseid sümptomeid**:

- mis on seotud menopausiga;
- mille põhjuseks on rinnanäärmevähi puhul kasutatav nn adjuvantne endokriinravi. Selleks kasutatakse antihormonaalseid ravimeid (nt tamoksifeen või anastrosool), mida määratakse pärast vähiravi, vähkkasvaja tagasituleku vältimiseks.

Vasomotoorsed sümptomid on ootamatult tekkiv sooja- või intensiivne kuumatunne, mis avaldub peamiselt näo-, kaela- ja rindkere piirkonnas ning päevane ja öine higistamine. Seda nimetatakse ka kuumahoogudeks.

Kuidas Lynkuet toimib

Lynkueti toimeaine elinsanetandi toime seisneb kehatemperatuuri ja une reguleerimises osalevate närvirakkude (nn kisspeptiini/neurokiniin B/dünorfiini neuronite) aktiivsuse blokeerimises ajus. Nende närvirakkude blokeerimisega aitab Lynkuet leevendada kuumahoogusid ja öist higistamist.

2. Mida on vaja teada enne Lynkueti võtmist

Lynkuetti ei tohi võtta, kui

- olete elinsanetandi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- olete rase või arvate end olevat rase.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Lynkueti võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui

- te võtate teatavaid ravimeid, mis takistavad CYP3A4 maksaensüümi normaalset toimimist. Nende ravimite kasutamisel võib Lynkuet püsida teie organismis kauem, mis võib suurendada

kõrvaltoimete tekke riski. Sellisteks ravimiteks on nt nakkuste raviks kasutatavad ravimid, nagu itrakonasool, klaritromütsiin, ritonaviir, kobitsistaat, või rinnanäärmevähi raviks kasutatavad ravimid, nagu ribotsikliib;

- kui te saate hormoonasendusravi östrogeenidega (östrogeenipuuduse sümptomite raviks).

Kui te ei ole kindel, kas te võtate neid ravimeid, pidage nõu oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ega noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Lynkuet

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh retseptiga või retseptita ostetud ravimid või käsimüügis olevad tooted nagu vitamiinid, toidulisandid või taimsed ravimid.

Teatud ravimid võivad mõjutada Lynkueti toimimist või Lynkuet võib mõjutada nende ravimite toimimist. Nende hulka võivad kuuluda ravimid, mida kasutatakse:

- seen- või bakteriaalsete nakkuste raviks, nt itrakonasool, klaritromütsiin, erütromütsiin, tsiprofloksatsiin, flukonasool;
- HIV-nakkuse raviks, nt ritonaviir, kobitsistaat;
- rinnanäärmevähi raviks, nt ribotsikliib;
- kõrge vererõhu, rindkerevalu ja kiire südamerütmi raviks, nt verapamiil;
- organi äratõuke vältimiseks pärast elundi siirdamist, nt tsüklosporiin, takroliimus;
- pikaajalise valu raviks, nt fentanüül.

Lynkuet koos toidu ja joogiga

Selle ravimi võtmise ajal ärge sööge greipi ega jooge greibimahla. Greip takistab CYP3A4 ensüümi normaalset toimimist, mistõttu võib Lynkuet selle toimele teie organismis kauem püsida. See võib omakorda suurendada kõrvaltoimete tekke riski.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase või arvate end olevat rase.

Kui te olete rasestumisvõimeline, tuleb teil (või teie partneril) selle ravimi võtmise ajal kasutada rasestumise vältimiseks efektiivset rasestumisvastast meetodit. Pidage nõu oma arstiga, milline on teie jaoks sobivaim rasestumisvastane meetod.

Kui te rasestute selle ravimi kasutamise ajal, lõpetage ravimi võtmine ja pidage nõu oma arstiga.

Kui te imetate või kavatsete rinnaga toita, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui tunnete selle ravimi võtmise ajal väsimust või unisust, olge autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel eriti ettevaatlik.

Lynkuet sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 71 mg sorbitooli ühes kapslis. Sorbitool on fruktoosi allikas. Samaaegsel kasutamisel võib sorbitool muuta teiste suukaudselt võetavate ravimite toimimist.

3. Kuidas Lynkuetti võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Te peate võtma iga päev enne magamaminekut ühe annuse (2 kapslit) ravimit.

Pidage nõu oma arstiga, kui:

- te võtate seda ravimit koos teiste ravimitega;
- teil on probleeme neerudega.

Arst võib vähendada teie annust ühele kapslile ööpäevas, mis võetakse enne magamaminekut.

Neelake kapsel/kapslid alla tervelt, koos klaasitäie veega. Kuna kapslid sisaldavad õli, ei tohi neid katki lõigata, närida ega purustada.

Kui te võtate Lynkuetti rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Lynkuetti liiga palju, suureneb kõrvaltoimete tekke tõenäosus või raskusaste. Kui olete võtnud ravimit liiga palju, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Lynkuetti võtta

Kui teil jäi annus enne magamaminekut võtmata, võtke järgmine annus järgmisel päeval, tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Lynkueti võtmise

Ärge lõpetage Lynkueti võtmist, kui arst ei ole teile seda öelnud. Kui soovite lõpetada ravimi võtmise enne ravi lõppu, pidage esmalt nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Menopausiga seotud mõõdukate või raskete vasomotoorsete sümptomitega patsientidel täheldati järgmiseid kõrvaltoimeid.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- kõhuvalu;
- kõhulahtisus;
- pearinglus;
- väsimus;
- peavalu;
- lihasespasmid;
- nahalööve;
- unisus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- teatavate maksaensüümide (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemine;
- naha suurenenud tundlikkus päikese suhtes.

Adjuvantsest endokriinravist põhjustatud mõõdukate või raskete vasomotoorsete sümptomitega patsientidel täheldati järgmiseid kõrvaltoimeid.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- väsimus.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- depressioon, depressiivne meeleolu;
- kõhulahtisus;
- teatavate maksaensüümide (ALAT) aktiivsuse suurenemine;
- pearinglus;
- juuste väljalangemine;
- lihasespasmid;
- unisus;
- pöörlemistunne.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- teatavate maksaensüümide (ASAT) aktiivsuse suurenemine;

- naha suurenenud tundlikkus päikese suhtes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lynkuetti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja igal blisteril pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lynkuet sisaldab

- Toimeaine on elinsanetant. Üks pehmekapsel sisaldab 60 mg elinsanetanti.
- Teised koostisosad on *all-rac*-alfatokoferool (E 307), kaprülokaproüülmakrogoolglütseriidid, želatiin, glütseroolmonokaprülokapraat, glütseroolmonooleaat (E 471), punane raudoksiid (E 172), kollane raudoksiid (E 172), makrogool 400 (E 1521), keskmise ahelapikkusega triglütseriidid, osaliselt dehüdreeritud vedela sorbitooli (E 420) ja glütserooli (E 422) segu, fosfatidüülkoliini 53% lahus keskmise ahelapikkusega triglütseriidides, polüsorbaat 80 (E 433), polüvinüülatsetaattftalaat, propüleenglükool (E 1520), titaandioksiid (E 171).

Lisateave vt lõik 2 „Lynkuet sisaldab sorbitooli“.

Kuidas Lynkuet välja näeb ja pakendi sisu

Läbipaistmatud, punased ja piklikud pehmekapslid (kapslid), millel on valges trükis tekst „EZN60“. Kapslid on PVC/PCTFE-alumiinium/PET/paberblistrites, karbis on 24 või 60 pehmekapslit. Mitmikpakendis on 180 (3 pakendit, igas 60) pehmekapslit. Ühes blisteris on 6 × 2 üksikannust.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.