

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynkuet 60 mg kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 60 mg elintsanetanttia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi pehmeä kapseli sisältää 71 mg sorbitolia (E 420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä (kapseli)

Läpinäkymätön, punainen, pitkänomainen, pituudeltaan noin 24 mm ja halkaisijaltaan noin 11 mm, valkoinen painatus ”EZN60”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lynkuet on tarkoitettu keskivaikeiden tai vaikeiden vasomotoristen oireiden (VMS) hoitoon, kun ne:

- liittyvät vaihdevuosiin (ks. kohta 5.1)
- johtuvat rintasyöpään liittyvästä hormonaalisesta liittäishoidosta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositeltu vuorokausiannos on 120 mg (kaksi 60 mg:n kapselia) elintsanetanttia nukkumaan mennessä.

Oireenmukaisen hoidon hyödyt on arvioitava määrääjain (esim. osana rutiinihoitoa ja/tai syövän seurantaa), koska hoidon tarpeen kesto voi vaihdella yksilöllisesti tai muuttua ajan mittaan.

Samanaikainen käyttö kohtalaisen voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa

Jos samanaikaisesti käytetään kohtalaisen voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, suositeltu vuorokausiannos on 60 mg (yksi 60 mg:n kapseli) elintsanetanttia nukkumaan mennessä (ks. kohta 4.5). Kun kohtalaisen voimakkaan estäjän käyttö lopetetaan (kun on kulunut 3–5 kyseisen estäjän puoliintumisaikaa), elintsanetanttia voidaan käyttää tavanomaisena annoksena 120 mg kerran vuorokaudessa.

Annoksen unohtuminen

Jos annos unohtuu, seuraava annos on otettava aikataulun mukaisesti seuraavana päivänä. Potilaan ei pidä ottaa kahta annosta samana päivänä korvataksaan unohtuneen annoksen.

Läkkäät

Elintansanetanantin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla naisilla ei ole varmistettu. Tälle potilasryhmälle ei voida antaa annossuositusta.

Maksan vajaatoiminta

Lievää (Child-Pugh-luokka A) kroonista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Elintansanetanantia ei suositella käytettäväksi henkilöille, joilla on keskivaikea (Child-Pugh-luokka B) tai vaikea (Child-Pugh-luokka C) krooninen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR alle 60 ml/min/1,73 m²), suositeltu vuorokausiannos on 60 mg (yksi 60 mg:n kapseli) elintansanetanantia ennen nukkumaanmenoa (ks. kohta 5.2).

Lievää munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²) sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää elintansanetanantia pediatrialle potilaille, kun käyttöaiheena on vaihdevuosiin liittyvien tai hormonaalisen liitännäishoidon aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden vasomotoristen oireiden hoito.

Antotapa

Lynkuet otetaan suun kautta.

Kapselit tulee ottaa suun kautta kerran vuorokaudessa nukkumaan mennessä.

Kapselit tulee nielaista kokonaisina veden kera. Kapseleita ei saa leikata, pureskella tai murskata, sillä ne sisältävät öljymäistä liuosta.

Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2), mutta niitä ei tule ottaa greipin tai greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus tai sen epäily (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

CYP3A4:n (sytokromi P450:n isoformi 3A4) estäjät saattavat pienentää elintansanetanantin puhdistumaa ja siten suurentaa altistusta. Elintansanetanantin ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos samanaikaisesti käytetään kohtalaisen voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, elintansanetanantin annosta on pienennettävä (ks. kohta 4.5).

Elintansanetanantin käyttö yhdessä muiden rintasyöpähoitojen kanssa

Elintansanetanantin käyttöä on tutkittu yhdessä hormonaalisen liitännäishoidon kanssa, joka koostui aromataasin estäjistä tai tamoksifeenista, GnRH-agonistien kanssa tai ilman. Päätös elintansanetananttihoitojen antamisesta naisille, jotka saavat muita kuin kliinisissä tutkimuksissa arvioituja lääkevalmisteita, on tehtävä yksilöllisen hyöty-riskiarvioinnin perusteella.

Estrogeenia sisältävän hormonihoidon samanaikainen käyttö vaihdevuosiin liittyvien vasomotoristen oireiden hoitamiseksi

Elintansanetanin ja estrogeenia sisältävän hormonihoidon samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu, eikä sitä siksi suositella. Emättimen paikallishoitovalmisteita voidaan käyttää.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Sorbitoli

Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset elintansanetantiin

Elintansanetanti metaboloituu CYP3A4:n välityksellä ja on P-glykoproteiini (P-gp) -transportteriproteiinin substraatti.

CYP3A4:n estäjät (elintansanetantti-altistusta suurentavat aineet)

Kun vuorokauden aikana annettiin samanaikaisesti toistuvia annoksia voimakasta CYP3A4:n ja P-gp:n estäjää itrakonatsolia (200 mg) ja 120 mg elintansanetantia, elintansanetanin C_{max} -arvo suureni 3,3-kertaiseksi ja käyrän alle jäävä alue (AUC-arvo) 4,6–6,3-kertaiseksi.

Fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen (PBPK) mallinnuksen tuottamat ennusteet osoittivat, että kun 120 mg:n annos elintansanetantia annettiin kohtalaisen voimakkaan CYP3A4:n estäjän erytromysiinin kanssa samanaikaisesti, elintansanetanin AUC-arvo suureni kolminkertaiseksi ja C_{max} -arvo kaksinkertaiseksi. PBPK-mallinnuksen tuottamat ennusteet osoittivat, että kun 60 mg:n annos elintansanetantia annettiin kohtalaisen voimakkaan CYP3A4:n estäjän erytromysiinin kanssa samanaikaisesti, elintansanetanin AUC-arvo suureni 1,4-kertaiseksi ja C_{max} -arvo ei suurentunut pelkkään 120 mg:n elintansanetantiannokseen verrattuna. PBPK-mallinnuksen tuottamat ennusteet osoittivat, että kun 120 mg:n annos elintansanetantia annettiin heikon CYP3A4:n estäjän simetidiinin kanssa samanaikaisesti, elintansanetanin AUC-arvo suureni 1,5-kertaiseksi ja C_{max} -arvo 1,3-kertaiseksi.

Elintansanetantia ei pidä käyttää yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. itrakonatsolin, klaritromysiinin, ritonaviirin, kobisistaatin tai ribosiklibin) kanssa (ks. kohta 4.4).

Elintansanetanin samanaikaista käyttöä greipin (greippimehun) kanssa ei suositella.

Jos elintansanetantia käytetään samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. erytromysiinin, siprofloksasiinin, flukonatsolin, verapamiilin) kanssa, elintansanetanin vuorokausiannos on 60 mg (ks. kohta 4.2).

Heikkojen CYP3A4:n estäjien käyttö ei edellytä elintansanetanin annoksen muuttamista.

Elintansanetanin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Elintansanetanti on heikko CYP3A4:n estäjä. Kun elintansanetantia annettiin toistuvia 120 mg:n vuorokausiannoksia samanaikaisesti herkkä CYP3A4:n substraatin midatsolaamin kanssa, midatsolaamin C_{max} -arvo suureni 1,5-kertaiseksi ja AUC-arvo 1,8 -kertaiseksi.

Varovaisuutta on noudatettava, jos elintansanetantia käytetään samanaikaisesti sellaisten herkkien CYP3A4:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen leveys on kapea (esim. siklosporiini, fentanyl tai takrolimuusi). Näiden CYP3A4:n substraattien valmisteyhteenvedoissa annettuja, aiheeseen liittyviä suosituksia on noudatettava.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lynkuet-valmisteen käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos nainen tulee raskaaksi Lynkuet-hoidon aikana, hoito on lopetettava.

Elintsanetantin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa tai on vain vähän tietoa. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Tälle ryhmälle suositellaan ei-hormonaalista ehkäisyä.

Imetys

Elintsanetantin tai sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ihmisillä ei ole tietoa. Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet elintsanetantin/metaboliittien erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Lynkuet-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja elintsanetantin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Naarasrotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa elintsanetantti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Elintsanetantilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Uneliaisuus ja väsymys ovat elintsanetantin mahdollisia haittavaikutuksia. Siksi naisia on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita, jos heillä esiintyy tällaisia oireita elintsanetanttihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä elintsanetanttihoidon yhteydessä esiintyviä haittavaikutuksia ($\geq 5\%$) ovat:

- vaihdevuosiin liittyviä vasomotorisia oireita hoidettaessa: päänsärky (7,8 %) ja väsymys (5,0 %)
- hormonaalisen liitännäishoidon aiheuttamia vasomotorisia oireita hoidettaessa: väsymys (14,2 %), uneliaisuus (9,5 %), ripuli (7,1 %), masennus (6,2 %) ja lihasspasmit (5,2 %).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Elintsanetantin turvallisuusprofiili perustuu tietoihin naisista, jotka saivat vähintään yhden 120 mg:n annoksen elintsanetanttia:

- naisista 1 113 sai hoitoa vaihdevuosiin liittyviin vasomotorisiin oireisiin kolmessa faasin III kliinisessä tutkimuksessa (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) ja yhdessä faasin II tutkimuksessa (SWITCH-1)
- naisista 465 sai hoitoa hormonaalisen liitännäishoidon aiheuttamiin vasomotorisiin oireisiin erillisessä faasin III kliinisessä tutkimuksessa (OASIS 4).

Haittavaikutukset luetellaan taulukossa 1. Ne on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaan.

Haittavaikutukset on ryhmitelty yleisyyden mukaan. Yleisyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Vaihdevuosiin liittyvien vasomotoristen oireiden hoidossa raportoidut haittavaikutukset	Hormonaalisen liitännäishoidon aiheuttamien vasomotoristen oireiden hoidossa raportoidut haittavaikutukset
Psykkiset häiriöt	Yleinen		Masennus Masentunut olo
Hermosto	Yleinen	Heitehuimaus Päänsärky Uneliaisuus	Heitehuimaus Uneliaisuus Huimaus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatskipu Ripuli	Ripuli
Maksa ja sappi	Yleinen		Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT)*
	Melko harvinainen	Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT)* Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT)*	Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT)*
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma	Alopesia
	Melko harvinainen	Valoherkkyysoireet*	Valoherkkyysoireet*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihasspasmit	Lihasspasmit
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen		Väsymys
	Yleinen	Väsymys	

* ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Valoherkkyysoireet

Enintään viikkoon 52 ulottuvissa yhdistetyissä turvallisuustiedoissa valoherkkyysoireita raportoitiin 0,4 %:lla elinsanetanttihoitoa saaneista ja 0,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

OASIS 4 -tutkimuksessa valoherkkyysoireita raportoitiin 0,9 %:lla elinsanetanttihoitoa saaneista ja 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista viikkoon 52 mennessä.

Kohonneet ALAT- ja ASAT-arvot

Enintään viikkoon 52 ulottuvissa yhdistetyissä turvallisuustiedoissa kohonnutta ALAT-arvoa raportoitiin 0,6 %:lla elinsanetanttihoitoa saaneista ja 0,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kohonnutta ASAT-arvoa raportoitiin 0,4 %:lla elinsanetanttihoitoa saaneista ja 0,5 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista.

Enintään viikkoon 52 ulottuvissa OASIS 4 -tutkimuksen tiedoissa kohonnutta ALAT-arvoa raportoitiin 1,1 %:lla elinsanetanttihoitoa saaneista ja 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kohonnutta ASAT-arvoa raportoitiin 0,6 %:lla elinsanetanttihoitoa saaneista eikä yhdelläkään lumehoitoa saaneista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on testattu jopa 600 mg:n kerta-annoksia elintsanetanttia terveillä vapaaehtoisilla.

Suuremmilla annoksilla todetut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin terapeutisella annoksella, mutta niitä esiintyi hieman useammin ja ne olivat kohtalaisen paljon voimakkaampia. Kun jopa 240 mg:n annoksia annettiin kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan, turvallisuus ja siedettävyyden olivat samaa luokkaa kuin elintsanetantin suositellulla 120 mg:n vuorokausiannoksella.

Yliannostustapauksessa potilaan vointia on seurattava tiiviisti, ja tukihoitoa on harkittava merkkien ja oireiden perusteella.

Lynkuet-valmisteelle ei ole spesifistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut gynekologiset valmisteet, muut gynekologiset valmisteet, ATC-koodi: G02CX07

Vaikutusmekanismi

Elintsanetantti on ei-hormonaalinen, selektiivinen neurokiniini-1 (NK-1) ja neurokiniini-3 (NK-3) -reseptorien antagonisti. Se estää NK-1- ja NK-3-reseptoreita välittämästä signaaleja kisspeptiini/neurokiniini B/dynorfiini (KNDy) -neuroneihin, minkä oletetaan normalisoivan lämmönsäätelyyn ja uneen vaikuttavaa neuronaalista aktiivisuutta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisesti merkityksellistä QTc-ajan pidentymistä ei todettu jopa viisi kertaa suositeltua enimmäisannosta suuremman elintsanetantin oraalisen kerta-annoksen jälkeen.

Terveillä premenopausaalisilla naisilla, jotka olivat saaneet elintsanetanttia 21 vuorokauden ajan, todettiin muutoksia plasman sukupuolihormonien pitoisuuksissa (eli annoksesta riippuvaa luteinisoivan hormonin, estradiolin ja progesteronin pitoisuuksien laskua) ja kuukautiskierron pitenemistä. Todetut naishormonien muutokset vastaavat elintsanetantin odotettavissa olevia farmakologisia vaikutuksia hypotalamuksen kisspeptiini-, neurokiniini B- ja dynorfiinineuroneihin.

Elintsanetanttihoitoa saaneilla postmenopausaalisilla naisilla todettiin ohimenevää luteinisoivan hormonin (LH) pitoisuuksien pientymistä. Tässä populaatiossa estrogeenin, follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja testosteronin pitoisuuksissa ei havaittu merkitseviä muutoksia. Nämä vaikutukset eivät ole kliinisesti merkittäviä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaihdevuosiin liittyvien keskivaikeiden ja vaikeiden vasomotoristen oireiden hoito (OASIS 1–3)

Elintsanetantin tehoa ja turvallisuutta vaihdevuosiin liittyvien keskivaikeiden ja vaikeiden vasomotoristen oireiden hoidossa tutkittiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (OASIS 1, 2 ja 3).

OASIS 1- ja 2 -tutkimuksissa kaikkiaan 796 postmenopausaalista naista satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan 120 mg elintsanetanttia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa nukkumaan mennessä 12 viikon ajan ja sen jälkeen elintsanetanttia 14 viikon ajan. Hoidon kokonaiskesto oli enintään 26 viikkoa. OASIS 1- ja 2 -tutkimuksiin otettiin naisia, joilla oli vähintään 50 keskivaikeaa tai vaikeaa vasomotorista oiretta viikossa, öisin esiintyvät vasomotoriset oireet mukaan lukien.

OASIS 3 -tutkimuksessa kaikkiaan 628 postmenopausaalista naista satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan 120 mg elintsanetanttia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa nukkumaan mennessä 52 viikon ajan. Tutkimukseen osallistumisen edellytyksenä ei ollut vasomotoristen oireiden vähimmäismäärää.

OASIS 1- ja 2 -tutkimusten hoitoryhmät olivat tasapainossa potilaiden seuraavien demografisten ominaisuuksien suhteen. Naisten keskimääräinen ikä oli 54,6 vuotta (vaihteluväli 40–65 vuotta). Suurin osa naisista oli valkoihoisia (80,4 %), ja 17,1 % oli tummaihoisia tai afroamerikkalaisia, 0,5 % oli aasialaisia ja 8,5 % oli espanjalaistaustaisia tai latinalaisamerikkalaisia. Tutkimuspopulaatioon kuului postmenopausaalisia naisia, joilla oli ollut spontaani amenorrea ≥ 12 peräkkäisen kuukauden ajan (62,1 %) tai joilla oli ollut spontaani amenorrea / joille oli tehty kohdunpoisto ≥ 6 kuukauden sisällä ja joiden FSH-pitoisuus oli > 40 IU/l (29,4 %) tai joille oli tehty toisen munasarjan tai molempien munasarjojen poisto (20,6 %). Naisista 31,4 % oli saanut aiemmin hormonihoitoa.

OASIS 1- ja 2 -tutkimuksissa ensisijaisia tehon päätetapahtumia olivat keskimääräinen muutos keskivaikeiden tai vaikeiden vasomotoristen oireiden yleisyydessä lähtötilanteesta viikoille 4 ja 12. Oireisiin sisältyivät sekä päivisin että öisin esiintyvät vasomotoriset oireet, ja niitä mitattiin päivittäin täytettävän kuumien aaltojen päiväkirjan (HFDD) avulla.

OASIS 1- ja 2 -tutkimuksissa elintsanetanttihoitoa saaneiden potilaiden keskivaikeiden ja vaikeiden vasomotoristen oireiden yleisyys laski tilastollisesti merkitsevästi lähtötilanteesta viikolle 4 sekä viikolle 12 lumelääkkeeseen verrattuna. Taulukossa 2 esitetään 24 tunnin aikana esiintyvien keskivaikeiden ja vaikeiden vasomotoristen oireiden yleisyyden keskimääräistä muutosta koskevat tulokset OASIS 1- ja 2 -tutkimuksista.

Taulukko 2: Keskivaikeiden ja vaikeiden vasomotoristen oireiden yleisyyden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikoille 4 ja 12 (OASIS 1 ja 2)

Parametri	OASIS 1		OASIS 2		Yhdistetyt tutkimukset (OASIS 1 ja 2)	
	Elintsanetantti 120 mg (N = 199)	Lumelääke (N = 197)	Elintsanetantti 120 mg (N = 200)	Lumelääke (N = 200)	Elintsanetantti 120 mg (N = 399)	Lumelääke (N = 397)
24 tunnin aikana						
Lähtötilanne						
keskiarvo (SD)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Muutos lähtötilanteesta viikolle 4						
LS-keskiarvo (SE)	-7,60 (0,43)	-4,31 (0,43)	-8,58 (0,49)	-5,54 (0,49)	-8,05 (0,34)	-4,94 (0,34)
LS-keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
95 %:n lv p-arvo ^a	-4,47; -2,10 < 0,0001		-4,40; -1,68 < 0,0001		-4,06; -2,16 < 0,0001 ^b	
Muutos lähtötilanteesta viikolle 12						
LS-keskiarvo (SE)	-8,66 (0,58)	-5,44 (0,59)	-9,72 (0,50)	-6,48 (0,49)	-9,16 (0,39)	-5,97 (0,39)
LS-keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
95 %:n lv p-arvo ^a	-4,81; -1,63 < 0,0001		-4,60; -1,88 < 0,0001		-4,26; -2,13 < 0,0001 ^b	

^a yksisuuntainen p-arvo ($\alpha = 0,025$)

^b nimellinen p-arvo

lv: luottamusväli, LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo, joka on estimoitu toistomittausten kovarianssianalyysin sekamallista, SD: keskihajonta, SE: keskivirhe

OASIS 1- ja 2 -tutkimuksissa elintsanetanttihoito johti tilastollisesti merkitseviin tuloksiin tärkeimmissä toissijaisissa päätetapahtumissa lumelääkkeeseen verrattuna:

- keskivaikkeiden ja vaikeiden vasomotoristen oireiden yleisyys laski lähtötilanteesta viikolle 1
- keskivaikkeiden ja vaikeiden vasomotoristen oireiden vaikeusaste pieneni lähtötilanteesta viikoille 4 ja 12
- PROMIS SD SF 8b -mittarin kokonais-T-arvo (unihäiriöt) parani lähtötilanteesta viikolle 12
- MENQOL-kokonaispisteet (vaihdevuosiin liittyvä elämänlaatu) paranivat lähtötilanteesta viikolle 12.

OASIS 1- ja 2 -tutkimusten tulokset esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3: Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat (OASIS 1 ja 2)

Parametri	OASIS 1	OASIS 2	Yhdistetyt tutkimukset (OASIS 1 ja 2)			
	Elintsanetantti 120 mg (N = 199)	Lumelääke (N = 197)	Elintsanetantti 120 mg (N = 200)	Lumelääke (N = 200)	Elintsanetantti 120 mg (N = 399)	Lumelääke (N = 397)
24 tunnin aikana						
Vasomotoristen oireiden yleisyys lähtötilanteessa						
keskiarvo (SD)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Vasomotoristen oireiden yleisyys – muutos lähtötilanteesta viikolle 1						
LS-keskiarvo (SE)	-5,13 (0,33)	-2,68 (0,33)	-4,93 (0,39)	-3,28 (0,39)	-5,01 (0,26)	-2,98 (0,26)
LS-keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-2,45 (0,46)		-1,66 (0,55)		-2,03 (0,37)	
95 %:n lv p-arvo ^a	-3,36; -1,55 < 0,0001		-2,73; -0,58 0,0013		-2,75; -1,31 < 0,0001 ^b	
Vasomotoristen oireiden vaikeusaste lähtötilanteessa						
keskiarvo (SD) ^c	2,56 (0,22)	2,53 (0,23)	2,53 (0,24)	2,54 (0,24)	2,54 (0,23)	2,53 (0,24)
Vasomotoristen oireiden vaikeusaste – muutos lähtötilanteesta viikolle 4						
LS-keskiarvo (SE) ^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)
LS-keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,07)		-0,32 (0,05)	
95 %:n lv p-arvo ^a	-0,51; -0,26 < 0,0001		-0,39; -0,11 0,0002		-0,41; -0,22 < 0,0001 ^b	
Vasomotoristen oireiden vaikeusaste – muutos lähtötilanteesta viikolle 12						
LS-keskiarvo (SE) ^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)

LS-keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,06)	
95 %:n lv	-0,64; -0,31		-0,56; -0,20		-0,55; -0,30	
p-arvo ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
7 vuorokauden aikana						
PROMIS SD SF 8b -mittarin kokonais-T-arvo lähtötilanteessa						
keskiarvo (SD)	61,0 (7,7)	60,2 (7,2)	61,7 (6,2)	60,7 (7,2)	61,4 (7,0)	60,5 (7,2)
PROMIS SD SF 8b -mittarin kokonais-T-arvo – muutos lähtötilanteesta viikolle 12						
LS-keskiarvo (SE)	-10,41 (0,60)	-4,83 (0,62)	-10,28 (0,54)	-5,97 (0,53)	-10,33 (0,40)	-5,39 (0,41)
LS-keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
95 %:n lv	-7,18; -3,98		-5,77; -2,86		-6,02; -3,85	
p-arvo ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
MENQOL-kokonaispisteet lähtötilanteessa						
keskiarvo (SD)	4,56 (1,27)	4,49 (1,31)	4,48 (1,14)	4,49 (1,17)	4,52 (1,20)	4,49 (1,24)
MENQOL-kokonaispisteet – muutos lähtötilanteesta viikolle 12						
LS-keskiarvo (SE)	-1,36 (0,08)	-0,94 (0,08)	-1,29 (0,09)	-1,00 (0,08)	-1,32 (0,06)	-0,96 (0,06)
LS-keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
95 %:n lv	-0,64; -0,20		-0,53; -0,07		-0,52; -0,20	
p-arvo ^a	< 0,0001		0,0059		< 0,0001 ^b	

^a yksisuuntainen p-arvo ($\alpha = 0.025$)

^b nimellinen p-arvo

^c raportoitiin asteikolla 1 (lievä) - 3 (vaikea); tiedot post-hoc-analyysistä keskivaikeiden tai vaikeiden vasomotoristen oireiden perusteella

lv: luottamusväli, LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo, joka on estimoitu toistomittauksen kovarianssianalyysin sekamallista, MENQOL: vaihdevuosiin liittyvä elämänlaatu, PROMIS SD SF 8b: potilaiden raportoitavia tuloksia koskevien tietojen mittausjärjestelmä, unihäiriöitä koskeva suppea lomake 8b, SD: keskihajonta, SE: keskivirhe

Hormonaalisen liitännäishoidon aiheuttamien keskivaikeiden ja vaikeiden vasomotoristen oireiden hoito (OASIS 4)

Elintsanetantin tehoa ja turvallisuutta hormonaalisen liitännäishoidon aiheuttamien keskivaikeiden ja vaikeiden vasomotoristen oireiden hoidossa tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (OASIS 4) naisilla, joilla oli hormonireseptoripositiivinen rintasyöpä tai joiden kohdalla sen kehittymisriski oli suuri. Kaikkiaan 474 naista satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan 120 mg elintsanetanttia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa nukkumaan mennessä 12 viikon ajan ja sen jälkeen elintsanetanttia 40 viikon ajan. Hoidon kokonaiskesto oli enintään 52 viikkoa. Näistä naisista 473:lla oli aiemmin todettu rintasyöpä ja yhdellä suuri rintasyövän kehittymisriski. OASIS 4 -tutkimukseen otettiin naisia, joilla oli vähintään 35 keskivaikeaa tai vaikeaa vasomotorista oiretta viikossa, öisin esiintyvät vasomotoriset oireet mukaan lukien. Kaikki naiset saivat samanaikaisesti hormonaalisena liitännäishoitona tamoksifeenia (55,4 %) tai aromataasin estäjiä (44,6 % esim. anastrotsolia), GnRH-analogien kanssa tai ilman niitä.

Potilaiden demografiset ominaisuudet olivat yleisesti ottaen tasapainossa hoitoryhmien välillä. Naisten keskimääräinen ikä oli 51 vuotta (vaihteluväli 28–70 vuotta), ja 18 naista (3,8 %) oli vähintään 65-vuotiaita. Suurin osa naisista oli valkoihoisia (88,2 %), 1,5 % oli tummaihoisia tai afroamerikkalaisia, 0,4 % oli aasialaisia ja 2,5 % oli espanjalaistaustaisia tai latinalaisamerikkalaisia. Tutkimuspopulaatioon sisältyi naisia, joille oli aiemmin tehty kohdunpoisto (12,4 %) tai toisen munasarjan tai molempien munasarjojen poisto (12,2 %).

Näistä 474 naisesta 321 (67,7 %) luokiteltiin naisiksi, jotka eivät voineet tulla raskaaksi, ja 153 (32,3 %) luokiteltiin naisiksi, jotka voivat tulla raskaaksi. Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, edellytettiin erittäin tehokkaan ehkäisymenetelmän käyttöä.

Ensisijaisia tehon päätetapahtumia olivat keskimääräinen muutos keskivaikeiden tai vaikeiden vasomotoristen oireiden yleisyydessä lähtötilanteesta viikoille 4 ja 12.

Oireisiin sisältyivät sekä päivisin että öisin esiintyvät vasomotoriset oireet, ja niitä mitattiin päivittäin täytettävän kuumien aaltojen päiväkirjan (HFDD) avulla. OASIS 4 -tutkimuksessa elintsanetanttihoitoa saaneiden potilaiden keskivaikeiden ja vaikeiden vasomotoristen oireiden yleisyys laski tilastollisesti merkitsevästi lähtötilanteesta viikolle 4 sekä viikolle 12 lumelääkkeeseen verrattuna, ja vaikutus pysyi vakaana jopa viikolle 50 asti. Taulukossa 4 esitetään 24 tunnin aikana esiintyvien keskivaikeiden ja vaikeiden vasomotoristen oireiden yleisyyden keskimääräistä muutosta koskevat tulokset OASIS 4 -tutkimuksesta.

Taulukko 4: Keskivaikeiden ja vaikeiden vasomotoristen oireiden yleisyyden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikoille 4 ja 12 (OASIS 4)

Parametri	OASIS 4	
	Elintsanetantti 120 mg (N = 316)	Lumelääke (N = 158)
24 tunnin aikana		
Lähtötilanne		
keskiarvo (SD)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Muutos lähtötilanteesta viikolle 4		
LS-keskiarvo (SE)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
LS-keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-3,48 (0,44)	
95 %:n lv	-4,35; -2,61	
p-arvo ^a	< 0,0001	
Muutos lähtötilanteesta viikolle 12		
LS-keskiarvo (SE)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
LS-keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-3,38 (0,43)	
95 %:n lv	-4,21; -2,54	
p-arvo ^a	< 0,0001	

^a yksisuuntainen p-arvo ($\alpha = 0,025$)

lv: luottamusväli, LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo, joka on estimoitu toistomittausten kovarianssianalyysin sekamallista, SD: keskihajonta, SE: keskivirhe

OASIS 4 -tutkimuksessa elintsanetanttihoito johti tilastollisesti merkitseviin tuloksiin tärkeimmissä toissijaisissa päätetapahtumissa lumelääkkeeseen verrattuna:

- PROMIS SD SF 8b -mittarin kokonais-T-arvo (unihäiriöt) parani lähtötilanteesta viikolle 12
- MENQOL-kokonaispisteet (vaihdevuosiin liittyvä elämänlaatu) paranivat lähtötilanteesta viikolle 12.

OASIS 4 -tutkimuksen tulokset olivat yhteneviä tulosten kanssa, jotka saatiin potilaista, joiden keskivaikeat tai vaikeat vasomotoriset oireet liittyivät vaihdevuosiin (OASIS 1 ja 2).

OASIS 4 -tutkimuksen tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia koskevat tulokset esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5: Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat (OASIS 4)

Parametri	OASIS 4	
	Elintsanetantti 120 mg (N = 316)	Lumelääke (N = 158)
7 vuorokauden aikana		
PROMIS SD SF 8b -mittarin kokonais-T-arvo lähtötilanteessa		
keskiarvo (SD)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
Muutos lähtötilanteesta viikolle 12		
LS-keskiarvo (SE)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
LS-keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-6,12 (0,70)	
95 %:n lv	-7,49; -4,75	
p-arvo ^a	< 0,0001	
MENQOL-kokonaispisteet lähtötilanteessa		
keskiarvo (SD)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
Muutos lähtötilanteesta viikolle 12		
LS-keskiarvo (SE)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
LS-keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (SE)	-0,68 (0,10)	
95 %:n lv	-0,88; -0,48	
p-arvo ^a	< 0,0001	

^a yksisuuntainen p-arvo ($\alpha = 0.025$)

lv: luottamusväli, LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo, joka on estimoitu toistomittauksen kovarianssianalyysin sekamallista, MENQOL: vaihdevuosiin liittyvä elämänlaatu, PROMIS SD SF 8b: potilaiden raportoimia tuloksia koskevien tietojen mittausjärjestelmä, unihäiriöitä koskeva suppea lomake 8b, SD: keskihajonta, SE: keskivirhe

Elintsanetantin turvallisuus kohdun limakalvolle

Elintsanetantin turvallisuutta kohdun limakalvolle arvioitiin kliinisessä OASIS 3 -tutkimuksessa pääasiallisesti emättimen kautta tehtävällä ultraäänitutkimuksella ja 142:lla kohdun limakalvobiopsialla, jotka otettiin 52 viikkoa jatkuneen elintsanetantihoidon jälkeen. Emättimen kautta tehdyissä ultraäänitutkimuksissa ei havaittu kohdun limakalvon paksuuntumista. Kohdun limakalvobiopsioista ei todettu yhtään kohdun limakalvon hyperplasiatapausta tai maligniteettia.

Elintsanetantin turvallisuus rinnoille

Kliinisessä OASIS 4 -tutkimuksessa raportoitu rintasyövän uusiutumisaste oli viikkoon 52 mennessä tamoksifeenia käyttäneillä potilailla 0,4 % ja aromataasin estäjiä käyttäneillä potilailla 1,9 % verrattuna julkaistun kirjallisuuden vastaaviin arvoihin 3,4 % ja 2,1 %.

Elintsanetantin turvallisuus luustolle

Elintsanetantin turvallisuutta luustolle arvioitiin kliinisessä OASIS 3 -tutkimuksessa 343 naisella 628:sta luun mineraalitiheyden (BMD) mittauksilla. 52 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen todettu luun mineraalitiheyden keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta oli elintsanetanttia saaneilla samaa luokkaa kuin lumelääkettä saaneilla, ja se oli odotettavissa olevien iänmukaisten vuosittaisten muutosten rajoissa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lynkuet-valmisteen käytöstä vaihdevuosiin liittyvien tai rintasyövän hormonaalisen liitännäishoidon aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden vasomotoristen oireiden hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 tiedot käytöstä pediatrialle).

5.2 Farmakokinetiikka

Elintsanetantti pehmeissä liivatekapseleissa aiheuttaa $C_{\max}$ -arvon nousun suhteessa annokseen 25–600 mg:n annosalueella. AUC-arvo suurenee suhteessa annokseen annosalueella 25–120 mg ja enemmän kuin suhteessa annokseen annosalueella 160–600 mg.

Elintsanetantin vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutettiin 5–7 vuorokauden päivittäisen annostelun jälkeen, ja sen kertyminen oli alle 2-kertaista.

Imeytyminen

Elintsanetantin absoluuttinen hyötyosuus on 52 %.

120 mg:n elintsanetanttiannoksen ottaminen ruoan kanssa pienentää $C_{\max}$ -arvoa 60–70 % ja AUC₍₀₋₂₄₎-arvoa 20–40 %, mutta vaikutusta AUC-arvoon ei havaittu. $t_{\max}$ siirtyi 1–1,5 tunnista paasto-olosuhteissa 3–4 tuntiin syömisen jälkeen. Ruoalla ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta tehoon. Lynkuet-valmistetta voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Elintsanetantti sitoutuu suuressa määrin (> 99 %) plasman proteiineihin, ja sitoutumisessa on vuorokausivaihtelua. Veri-plasmasuhde on 0,6–0,7. Elintsanetantin laskimoannostelun jälkeinen keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) on 137 l, mikä viittaa runsaaseen jakautumiseen verisuoniston ulkopuolelle. Ihmisen aivojen elintsanetanttialistus osoitettiin kliinisissä positroniemissiotomografia (PET) -tutkimuksissa.

Biotransformaatio

Elintsanetantti metaboloituu pääasiallisesti CYP3A4:n välityksellä kolmeksi aktiiviseksi metaboliitiksi (M30/34 [13,7 %], M27 [7,6 %], M18/21 [4,9 %]). Elintsanetantti metaboloituu vähäisessä määrin myös CYP3A5:n ja UGT-entsyymien välityksellä. Aktiivisten metaboliittien vaikutus ihmisen NK-1- ja NK-3-reseptoreihin on suurin piirtein yhtä voimakas kuin elintsanetantin, ja ne vastaavat < 50 %:sta lääkkeen farmakologisesta vaikutuksesta. Näiden metaboliittien ja kanta-aineen suhde plasmassa on noin 0,39.

Eliminaatio

Elintsanetantti eliminoiduu pääasiassa metaboloitumalla. Elintsanetantin puhdistuma laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen on 8,77 l/h. Elintsanetantin oraalisen annon jälkeen noin 90 % annoksesta erittyi ulosteeseen (enimmäkseen metaboliitteina) ja alle 1 % virtsaan. Elintsanetantin puoliintumisaika on toistuvan annostelun jälkeen noin 45 tuntia naisilla, joilla on vasomotorisia oireita, ja kerta-annoksen jälkeen noin 11,2–33,8 tuntia terveillä vapaaehtoisilla.

Transportteri

Elintsanetantti on P-glykoproteiini (P-gp) -transportteriproteiinin substraatti *in vitro*. Odotettavissa ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia P-gp:n estäjien ja indusoidijien kanssa, sillä elintsanetantti läpäisee solukalvot helposti ja eliminoiduu pääasiassa metaboloitumalla.

Maksan vajaatoiminta

Kun kliinis-farmakologisessa tutkimuksessa annettiin toistuvia 120 mg:n elintansanetanttiannoksia potilaille, joilla oli Child-Pugh-luokan A (lievä) krooninen maksan vajaatoiminta, elintansanetantin keskimääräinen $C_{\max}$ -arvo suureni 1,2-kertaiseksi ja $AUC_{(0-24)}$ -arvo suureni 1,5-kertaiseksi verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin, joiden maksa toimi normaalisti. Potilaille, joilla oli Child-Pugh-luokan B (keskivaikea) krooninen maksan vajaatoiminta, elintansanetantin keskimääräiset $C_{\max}$ - ja $AUC_{(0-24)}$ -arvot suurentivat 2,3-kertaisiksi.

Elintansanetanttiä ei ole tutkittu potilaille, joilla on Child-Pugh-luokan C (vaikea) krooninen maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Kun kliinis-farmakologisessa tutkimuksessa annettiin 120 mg:n kerta-annos elintansanetanttiä potilaille, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ($eGFR$ 30–59 ml/min/1,73 m²), elintansanetantin keskimääräinen $C_{\max, \text{unbound}}$ -arvo suureni 2,3-kertaiseksi ja AUC_{unbound} -arvo suureni 2,2-kertaiseksi. Potilaille, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ($eGFR$ alle 30 ml/min/1,73 m²), elintansanetantin keskimääräinen $C_{\max, \text{unbound}}$ - ja AUC_{unbound} -arvot suurentivat 1,9-kertaisiksi.

Elintansanetanttiä ei ole tutkittu loppuvaiheen munuaistautia ($eGFR < 15$ ml/min/1,73 m²) sairastavilla potilaille.

Iän, etnisen taustan ja painon vaikutus

Ikä (22–75 vuotta), etninen tausta (vaaleaihoinen, tummaihoisen tai afroamerikkalainen, aasialainen) tai paino (45–129 kg) eivät vaikuta kliinisesti merkittävästi elintansanetantin farmakokinetiikkaan.

Elintansanetantin potentiaali estää ja indusoida entsyymeitä ja transporttereita

In vitro -tutkimukset osoittivat, että elintansanetantti toimii suolen sisäisissä enimmäispitoisuuksissaan sekä CYP3A4:n että P-gp- ja BCRP-transporttereiden estäjänä. Elintansanetantti toimii portilaskimon enimmäispitoisuuksissa OATP1B1:n ja IB3:n estäjänä. Elintansanetantti toimii systeemissä enimmäispitoisuuksissa suorana ja aikariippuvaisena sekä CYP3A4:n että P-gp-, BCRP-, OATP1B3- ja MATE1-transporttereiden estäjänä. Kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla elintansanetantti ei ole AhR:n, CAR:n tai PXR:n indusoija.

Kliinisissä tutkimuksissa tutkittiin elintansanetantin potentiaalia estää CYP3A4:ä (yksittäinen ja toistuva elintansanetantin annostus) ja P-gp-transportterea (dabigatraanieteksiläatti) sekä BCRP-, OATP1B1- ja IB3-transporttereita (rosuvastatiini). Elintansanetantti toimii heikkona CYP3A4:n estäjänä, kun midatsolaamia käytetään indeksisubstraattina ($C_{\max}$ -arvo nousi 1,1–1,5-kertaiseksi ja AUC -arvo 1,4–1,8-kertaiseksi). Elintansanetantti ei vaikuttanut P-gp:n referenssisubstraattina käytetyn dabigatraanieteksiläatin farmakokinetiikkaan. Elintansanetantti lisäsi rosuvastatiinin (BCRP:n, OATP1B1:n ja IB3:n substraatti) farmakokinetiikkaa 1,2–1,3-kertaisesti.

Erillistä kliinistä lääkeaineinteraktiotutkimusta ei ole tehty MATE1:n osalta. Kliinisessä tutkimuksessa terapeuttisen annoksen ylittävillä 600 mg:n annoksilla ei kuitenkaan havaittu vaikutusta kreatiniinipuhdistumaan. Yleisesti ottaen tämä viittaa siihen, että *in vitro* havaitulla yhteisvaikutuspotentiaalilla ei ole kliinistä merkitystä.

OASIS 4 -tutkimuksessa otettiin harvakseltaan verinäytteitä, joista tutkittiin tamoksifeenin ja sen metaboliittien (N-desmetyylitamoksifeenin, 4-hydroksitamoksifeenin ja endoksifeenin) pitoisuuksia. Mitään vaikutusta tamoksifeenin ja sen metaboliittien vakaan tilan plasmapitoisuuksiin ei havaittu, kun elintansanetanttiä annosteltiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, fototoksisuutta, genotoksisuutta ja väärinkäytön riskiä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Systeeminen toksisuus

Toistuvan annostuksen toksisuustutkimuksia tehtiin rotilla ja cynomolgus-makakeilla. Naarasrotille elintansanetanantin antaminen päivittäin neljän viikon ajan annoksina, joilla saavutettiin 40-kertainen $AUC_{(0-24)}$ -arvo ihmisen terapeuttiseen annokseen nähden, aiheutti emättimen epiteelin muuttumista limaa erittäväksi, kohdun atrofiaa ja keltarauhashen pitkittynyttä aktiivisuutta.

Rotilla tehdyssä 13 viikon pituisessa tutkimuksessa elintansanetanantia annettiin kahdesti päivässä annoksina, joilla saavutettiin 4-kertainen (urokset) tai 7-kertainen (naaraat) $AUC_{(0-24)}$ -arvo ihmisen terapeuttiseen annokseen nähden. Tämä johti 10 eläimellä 88:sta tahattomiin lihassupistuksiin päivästä 24 alkaen. Näillä eläimillä esiintyi myös kouristuksia päivästä 34 alkaen. Samassa tutkimuksessa elintansanetanantin antaminen päivittäin annoksina, joilla saavutettiin vähintään 16-kertainen $AUC_{(0-24)}$ -arvo ihmisen terapeuttiseen annokseen nähden, aiheutti luustolihashen degeneraatiota ja nekroosia. Kouristuksia havaittiin myös rotilla tehdyssä 2 vuoden pituisessa tutkimuksessa annoksilla, joilla saavutettiin vähintään 20-kertainen $AUC_{(0-24)}$ -arvo ihmisen terapeuttiseen annokseen nähden.

Cynomolgus-makakeilla elintansanetanantin antaminen kaksi kertaa vuorokaudessa 39 viikon ajan vähintään 60 mg/kg/vrk annoksina aiheutti munasarjojen syklisen toiminnan heikentymistä. Samassa tutkimuksessa elintansanetanantin antaminen 80 mg/kg/vrk annoksina aiheutti ripulia. Ripulia ei havaittu pienemmällä 60 mg/kg/vrk annoksella, vaikka systeeminen altistus oli 1,8-kertainen.

Alkio- ja sikiötoksisuus/teratogeenisuus/lisääntymistoksisuus

Elintansanetanantilla tehdyissä alkion- ja sikiönkehitystä koskeneissa tutkimuksissa rotilla ja kaniineilla ei todettu näyttöä alkio- tai sikiötoksisuudesta annoksilla, joilla saavutettiin 16-kertainen ja vastaavasti 1-kertainen $AUC_{(0-24)}$ ihmisen terapeuttiseen annokseen nähden.

Naarasrotilla tehdyssä hedelmällisyyttä ja varhaisvaiheen alkionkehitystä selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin ennen implantaatiota ja sen jälkeen tapahtuneiden alkionmenetysten prosentuaalista lisääntymistä, jonka seurauksena poikuekoot pienenivät ja sikiöiden paino laski, annoksilla, joilla saavutettiin 16-kertainen $AUC_{(0-24)}$ ihmisen terapeuttiseen annokseen nähden. Näitä vaikutuksia ei havaittu annoksilla, joilla saavutettiin 4-kertainen $AUC_{(0-24)}$ ihmisen terapeuttiseen annokseen nähden.

Rotilla tehdyissä pre- ja postnataalista kehitystä selvittäneissä tutkimuksissa F_0 -naaraila todettiin implantaation jälkeisiä alkionmenetyksiä, tiineyden keston pidentymistä, synnytyksen viivästymistä ja vaikeita synnytyksiä sekä poikasten painon laskua annoksilla, joilla saavutettiin 23-kertainen $AUC_{(0-24)}$ ihmisen terapeuttiseen annokseen nähden (turvallisuusmarginaali 6,7-kertainen NOAEL-annoksella). Ihmisten terapeuttisella altistusalueella havaittiin kokonaisten poikueiden menetysten lisääntymistä ja vastaavasti poikasten elinkelpoisuuden heikkenemistä viidentenä syntymänjälkeisenä päivänä.

Kun imettäville rotille annettiin radiomerkittyä elintansanetanantia, noin 6 % erittyi maitoon.

Rotilla havaittiin emojen maidontuotannon vähenemistä kliinisesti merkityksellisillä annoksilla.

Karsinogeenisuus

Elintansanetanantilla tehdyssä kahden vuoden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa raportoitiin kohdun kasvainten ja lymfoomien lisääntymistä. Löydöksiä havaittiin annoksilla, jotka vastasivat kokonais- $AUC_{(0-24)}$ -arvoltaan vähintään 29-kertaista ihmisen terapeuttista annosta, minkä vuoksi löydöksiä ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä. Näitä vaikutuksia ei havaittu annoksilla, joilla saavutettiin 7-kertainen $AUC_{(0-24)}$ ihmisen terapeuttiseen annokseen nähden. Kohdun kasvainten lisääntynyt ilmaantuvuus iäkkäillä rotilla, joiden lisääntymiskyky oli iän myötä heikentymässä ja joiden paino oli laskenut huomattavasti, muistuttaa rotilla tehdyissä ruokavalion rajoitustutkimuksissa havaittuja vaikutuksia ja nimenomaan rotilla esiintyvää kroonista lääkkeen aiheuttamaa hypoprolaktinemiaa, joka ei koske ihmisiä.

Elintäsanetanttiin liittyviä kasvaimia ei havaittu suurimmalla annoksella, jolla saavutettiin 3-kertainen (urokset) tai 2-kertainen (naaraat) AUC₍₀₋₂₄₎ ihmisen terapeuttiseen annokseen nähden 26 viikon pituisessa elintäsanetantin karsinogeenisuustutkimuksessa siirtogeenisillä hiirillä.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivien tutkimusten mukaan elintäsanetanti saattaa olla vaaraksi vesistöille (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

All-rac- α -tokoferoli (E 307)
Kaprylokaproyyli-makrogoliglyseridit
Glyserolimonokaprylokapraatti
Glyserolimono-oleaatti (E 471)
Polysorbaatti 80 (E 433)

Kapselin kuori

Liivate
Sorbitoli, nestemäinen, osittain dehydratoitu (E 420) - glyseroli (E 422) -seos
Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Keskipitkäketjuiset triglyseridit
53-prosenttinen fosfatidyylikoliiniliuos keskipitkäketjuisissa triglyserideissä
Titaanidioksidi (E 171)

Painomuste

Makrogoli 400 (E 1521)
Polyvinyyliasetaattiftalaatti
Propyleeniglykoli (E 1520)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäisessä lämpöpainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PCTFE-alumiini/PET/paperilämpipainopakkaus, joka sisältää 12 pehmeää kapselia (6 × 2 yksittäispakattua annosta).
Yksi pakkaus sisältää 24 tai 60 pehmeää kapselia.

Yksi monipakkaus sisältää 180 pehmeää kapselia (kolme 60 kpl:n pakkausta).
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääkevalmiste voi olla vaaraksi ympäristölle (ks. kohta 5.3). Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS – MONIPAKKAUS (MUKAAN LUKIEN BLUE BOX -TEKSTIT)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lynkuet 60 mg kapseli, pehmeä
elintsanetantti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kapseli sisältää 60 mg elintsanetanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, pehmeä (kapseli)

Monipakkaus: 180 (kolme 60 kpl:n pakkausta) pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Älä leikkaa, pureskele tai murskaa kapseleita.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/25/1991/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lynkuet

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS – VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TEKSTEJÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lynkuet 60 mg kapseli, pehmeä
elintsanetantti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kapseli sisältää 60 mg elintsanetanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, pehmeä (kapseli)

Osa 3 kuukauden pakkausta, sisältää 60 pehmeää kapselia. Ei myydy erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Älä leikkaa, pureskele tai murskaa kapseleita.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/25/1991/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lynkuet

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (MUKAAN LUKIEN BLUE BOX -TEKSTIT)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lynkuet 60 mg kapseli, pehmeä
elintsanetantti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kapseli sisältää 60 mg elintsanetanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, pehmeä (kapseli)

24 pehmeää kapselia

60 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Älä leikkaa, pureskele tai murskaa kapseleita.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lynkuet

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynkuet 60 mg kapselit
elintsanetantti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lynkuet 60 mg kapseli, pehmeä elintsanetantti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lynkuet on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lynkuet-valmistetta
3. Miten Lynkuet-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lynkuet-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lynkuet on ja mihin sitä käytetään

Lynkuet-valmisteen vaikuttava aine on elintsanetantti. Lynkuet on hormoniton lääke.

Sitä käytetään **keskivaikeiden tai vaikeiden vasomotoristen oireiden** hoitoon, kun ne:

- liittyvät vaihdevuosiin
- johtuvat rintasyövän nk. hormonaalisesta liitännäishoidosta.
Hormonaalisessa liitännäishoidossa käytetään estrogeeni-hormonin muodostumista tai sen vaikutuksia estäviä tai vähentäviä lääkeaineita (kuten tamoksifeeni ja anastrotsoli), jotka estävät syövän uusiutumista syöpähoidon jälkeen.

Vasomotorisilla oireilla tarkoitetaan äkillistä lämmön tai kuumuuden tunnetta useimmiten kasvojen, kaulan ja rintakehän alueella, sekä päiväsaikaan ja öisin esiintyvää hikoilua. Näitä kutsutaan myös kuumiksi aalloiksi ja yöhikoiluksi.

Miten Lynkuet vaikuttaa

Lynkuet-valmisteen vaikuttava aine, elintsanetantti, vaikuttaa hillitsemällä aivoissa tiettyjen hermosolujen (kisspeptiini/neurokiniini B/dynorfiinihermosolujen) aktiivisuutta. Nämä hermosolut osallistuvat ruumiinlämmön ja unen säätelyyn. Lynkuet auttaa hillitsemään kuumia aaltoja ja yöhikoilua salpaamalla näiden hermosolujen toimintaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lynkuet-valmistetta

Älä ota Lynkuet-valmistetta jos

- olet allerginen elintsanetantille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- olet tai epäilet olevasi raskaana.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Lynkuet-valmistetta, jos

- käytät tiettyjä lääkkeitä, jotka estävät CYP3A4-maksaentsyymin toimintaa. Nämä lääkkeet saattavat hidastaa Lynkuet-valmisteen poistumista elimistöstä ja siten suurentaa haittavaikutusten riskiä. Näitä ovat esimerkiksi lääkkeet, joita käytetään infektioiden hoitoon, kuten itrakonatsoli, klaritromysiini, ritonaviiri, ja kobisistaatti, tai rintasyövän hoitoon, kuten ribosiklibi.
- saat estrogeenia sisältävää hormonihoitoa (lääkevalmisteita, joita käytetään estrogeenin puutoksen aiheuttamien oireiden hoitoon).

Jos et ole varma, käytätkö tällaisia lääkkeitä, keskustele lääkärin kanssa.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Lynkuet

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee reseptilääkkeitä, ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä ja käsikauppalääkkeitä, kuten vitamiineja, ravintolisiä ja rohdosvalmisteita.

Jotkin lääkkeet voivat vaikuttaa siihen, miten Lynkuet-valmiste toimii, ja toisaalta Lynkuet voi vaikuttaa siihen, miten toiset lääkkeet toimivat. Tällaisia lääkkeitä voivat olla esimerkiksi:

- sieni- tai bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten itrakonatsoli, klaritromysiini, erytromysiini, siprofloksasiini ja flukonatsoli
- HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten ritonaviiri ja kobisistaatti
- rintasyövän hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten ribosiklibi
- korkean verenpaineen, rintakivun ja nopean sydämen sykkeen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten verapamiili
- elinsiirron jälkeisen hylkimisreaktion estämiseen käytettävät lääkkeet, kuten siklosporiini ja takrolimuusi
- pitkäkestoisen kivun hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten fentanyyli.

Lynkuet ruoan ja juoman kanssa

Älä syö greippiä äläkä juo greippimehua tämän lääkkeen ottamisen aikana. Tämä johtuu siitä, että myös greippi estää CYP3A4-maksaentsyymiä toimimasta oikein, joten se voi hidastaa Lynkuet-valmisteen poistumista elimistöstä. Tämä voi suurentaa haittavaikutusten riskiä.

Raskaus ja imetys

Älä ota tätä lääkettä, jos olet raskaana tai jos epäilet olevasi raskaana.

Jos voit tulla raskaaksi, sinun tai kumppanisi on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen ottamisen aikana. Kysy lääkäriltä, mikä ehkäisymenetelmä sopii sinulle parhaiten.

Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, lopeta lääkkeen käyttö välittömästi ja ota yhteys lääkäriin.

Jos imetät tai aiot imettää, kysy neuvoa lääkäriltä ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua väsyttää tai tunnet olosi uneliaaksi tämän lääkkeen ottamisen aikana, ole erityisen varovainen ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita.

Lynkuet sisältää sorbitolia

Tämä lääke sisältää 71 mg sorbitolia per kapseli. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden tehoon, jos niitä otetaan samanaikaisesti.

3. Miten Lynkuet-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Ota yksi annos (kaksi kapselia) tätä lääkettä joka päivä nukkumaan mennessä.

Keskustele lääkärin kanssa,

- jos otat tätä lääkettä yhdessä muiden lääkkeiden kanssa
- jos sinulla on munuaisongelmia.

Lääkäri saattaa pienentää vuorokausiannoksesi vain yhteen kapseliin, joka otetaan joka päivä nukkumaan mennessä.

Niele kapseli(t) kokonaisena vesilasillisen kera. Kapselin sisältö on öljymäistä, joten älä leikkaa, pureskele tai murskaa kapselia/kapseleita.

Jos otat enemmän Lynkuet-valmistetta kuin sinun pitäisi

Liian suuren Lynkuet-annoksen ottaminen voi suurentaa haittavaikutusten todennäköisyyttä tai pahentaa niitä. Jos olet ottanut liikaa tätä lääkettä, keskustele asiasta lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Jos unohdat ottaa Lynkuet-valmistetta

Jos unohdit ottaa annoksen nukkumaan mennessä, ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtuneen kerta-annoksen.

Jos lopetat Lynkuet-valmisteen oton

Älä lopeta Lynkuet-valmisteen ottamista, ellei lääkärisi niin määrää. Jos haluat lopettaa tämän lääkkeen ottamisen ennen hoidon päättymistä, keskustele asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Potilailla, joilla on vaihdevuosiin liittyviä keskivaikeita tai vaikeita vasomotorisia oireita, havaittiin seuraavia haittavaikutuksia:

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- vatsakipu
- ripuli
- heitehuimaus
- väsymys
- päänsärky
- lihasspasmit
- ihottuma
- uneliaisuus.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- tiettyjen maksaentsyymiarvojen (ALAT tai ASAT) kohoaminen
- ihon lisääntynyt herkkyys auringonvalolle

Potilailla, joilla on syövän hormonaalisesta liitännäishoidosta johtuvia keskivaikeita tai vaikeita vasomotorisia oireita, havaittiin seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- väsymys.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- masennus, masentunut mieliala
- ripuli
- tietyn maksaentsyymiarvon (ALAT) kohoaminen
- heitehuimaus
- hiustenlähtö
- lihasspasmit
- uneliaisuus
- kiertohuimaus.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- tietyn maksaentsyymiarvon (ASAT) kohoaminen
- ihon lisääntynyt herkkyys auringonvalolle.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lynkuet-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lynkuet sisältää

- Vaikuttava aine on elintsanetantti. Yksi pehmeä kapseli sisältää 60 mg elintsanetanttia.
- Muut aineet ovat all-rac- α - tokoferoli (E 307), kaprylokaproyyli-makrogoliglyseridit, liivate, glyserolimonokaprylokapraatti, glyserolimono-oleaatti (E 471), punainen rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172), makrogoli 400 (E 1521), keskipitkäketjuiset triglyseridit, osittain dehydratoitu nestemäinen sorbitoli (E 420) - glyseroli (E 422) -seos, fosfatidyylikoliiniliuos 53 % keskipitkäketjuisissa triglyserideissä, polysorbaatti 80 (E 433), polyvinyyliasetaattifalaatti, propyleeniglykoli (E 1520), titaanidioksidi (E 171).

Lisätietoja on kohdassa 2 ”Lynkuet sisältää sorbitolia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Pehmeät kapselit ovat läpinäkyvättömiä, punaisia ja pitkänomaisia. Niihin on painettu valkoisella musteella merkintä ”EZN60”.

Ne ovat saatavilla PVC/PCTFE-alumiini/PET/paperi-läpipainopakkauksissa 24 tai 60 pehmeän kapselin pahvipakkauksissa tai 180 pehmeän kapselin monipakkauksissa (kolme 60 kpl:n pakkausta). Yksi läpipainopakkaus sisältää 6 × 2 yksittäispakattua kapselia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.