

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lynkuet 60 mg capsules molles

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque capsule molle contient 60 mg d'élinzanétant.

Excipient à effet notoire :

Chaque capsule molle contient 71 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Capsule molle (capsule)

Capsule rouge opaque, oblongue, d'environ 24 mm de long et 11 mm de diamètre, avec la mention « EZN60 » imprimée en blanc.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Lynkuet est indiqué dans le traitement des symptômes vasomoteurs (SVM) modérés à sévères :

- associés à la ménopause (voir rubrique 5.1) ;
- causés par une hormonothérapie adjuvante (HA) dans le cadre d'un cancer du sein (voir rubrique 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

La dose quotidienne recommandée est de 120 mg (deux capsules de 60 mg) d'élinzanétant à prendre au coucher.

Les bénéfices du traitement symptomatique doivent être régulièrement évalués (par exemple, lors des soins de routine et/ou de suivi du cancer) car la nécessité du traitement peut varier d'une personne à l'autre ou évoluer dans le temps.

#### *Co-administration avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4*

La dose quotidienne recommandée, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4, est de 60 mg (une capsule de 60 mg) d'élinzanétant à prendre au coucher (voir rubrique 4.5). Après l'arrêt de l'inhibiteur modéré (après 3 à 5 demi-vies de l'inhibiteur), l'élinzanétant devra être utilisé à la dose habituelle de 120 mg une fois par jour.

#### *Oubli d'une dose*

Si une dose a été oubliée, la dose suivante doit être prise comme prévu le lendemain.

La patiente ne doit pas prendre 2 doses le même jour pour compenser la dose oubliée.

#### *Patientes âgées*

La sécurité et l'efficacité de l'élinzanétant chez les femmes âgées de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation concernant la dose ne peut être apportée pour cette population.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique chronique légère (classe A de Child-Pugh).

L'utilisation de l'élinzanétant n'est pas recommandée chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique chronique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Pour les patientes présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), la dose quotidienne recommandée est de 60 mg (une capsule de 60 mg) d'élinzanétant à prendre au coucher (voir rubrique 5.2).

Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Population pédiatrique*

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'élinzanétant dans la population pédiatrique pour le traitement des SVM modérés à sévères associés à la ménopause ou causés par une hormonothérapie adjuvante.

#### Mode d'administration

Lynkuet doit être administré par voie orale.

Les capsules doivent être prises par voie orale une fois par jour à l'heure du coucher.

Les capsules doivent être avalées entières avec de l'eau. Les capsules ne doivent pas être coupées, mâchées ou écrasées car elles contiennent une solution huileuse.

Les capsules peuvent être prises avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2) mais ne doivent pas être prises avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse connue ou suspectée (voir rubrique 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

Les inhibiteurs de l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) peuvent réduire la clairance de l'élinzanétant, entraînant une augmentation de l'exposition. La co-administration de l'élinzanétant avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée. En cas de co-administration avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4, réduire la dose d'élinzanétant (voir rubrique 4.5).

#### Élinzanétant en association avec d'autres traitements contre le cancer du sein

L'utilisation de l'élinzanétant a été évaluée en association avec une hormonothérapie adjuvante composée d'inhibiteurs de l'aromatase ou de tamoxifène, avec ou sans agonistes de la GnRH. Chez les femmes recevant des médicaments autres que ceux évalués dans les études cliniques, la décision d'utiliser l'élinzanétant doit s'appuyer sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

## Utilisation concomitante d'un traitement hormonal substitutif (THS) à base d'œstrogènes pour traiter les SVM associés à la ménopause

L'utilisation concomitante d'élinzanétant et d'un THS à base d'oestrogènes n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée. Des préparations locales appliquées par voie vaginale peuvent être utilisées.

### Excipient à effet notoire

#### *Sorbitol*

L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte. La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Effets d'autres médicaments sur l'élinzanétant

L'élinzanétant est métabolisé par le CYP3A4 et est un substrat de la protéine de transport glycoprotéine-P (P-gp).

#### *Inhibiteurs du CYP3A4 (substances augmentant l'exposition à l'élinzanétant)*

La co-administration de doses quotidiennes répétées d'itraconazole (200 mg), un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, et de 120 mg d'élinzanétant a entraîné une augmentation d'environ 3,3 fois de la  $C_{max}$  et entre 4,6 fois et 6,3 fois de l'aire sous la courbe (ASC) de l'élinzanétant.

Les prédictions issues de la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK), après la co-administration de 120 mg d'élinzanétant et d'un inhibiteur modéré du CYP3A4, l'érythromycine, ont montré une augmentation de 3 fois de l'ASC et de 2 fois de la  $C_{max}$  de l'élinzanétant. Les prédictions issues de la PBPK, après la co-administration de 60 mg d'élinzanétant et de cet inhibiteur modéré du CYP3A4, l'érythromycine, ont montré une augmentation de 1,4 fois de l'ASC, mais aucune augmentation de la  $C_{max}$  par comparaison avec l'élinzanétant seul à la dose de 120 mg. Les prédictions issues de la PBPK, après la co-administration de 120 mg d'élinzanétant et d'un faible inhibiteur du CYP3A4, la cimétidine, ont montré une augmentation de 1,5 fois de l'ASC et de 1,3 fois de la  $C_{max}$  de l'élinzanétant.

L'élinzanétant ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, clarithromycine, ritonavir, cobicistat ou ribociclib) (voir rubrique 4.4).

La co-administration de l'élinzanétant avec du (jus de) pamplemousse n'est pas recommandée.

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple, érythromycine, ciprofloxacine, fluconazole, vérapamil), la dose quotidienne d'élinzanétant doit être de 60 mg (voir rubrique 4.2).

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire avec les inhibiteurs faibles du CYP3A4.

### Effets de l'élinzanétant sur d'autres médicaments

L'élinzanétant est un inhibiteur faible du CYP3A4. La co-administration de midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, et de doses quotidiennes répétées de 120 mg d'élinzanétant a entraîné une augmentation de 1,5 fois de la  $C_{max}$  et de 1,8 fois de l'ASC du midazolam.

La prudence est requise en cas de co-administration d'élinzanétant et de substrats sensibles du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (par exemple, ciclosporine, fentanyl ou tacrolimus). Les recommandations correspondantes fournies dans le résumé des caractéristiques du produit de ces substrats du CYP3A4 doivent être suivies.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Lynkuet est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Si une grossesse survient pendant le traitement par Lynkuet, le traitement doit être interrompu.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'élinzanétant chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Il est recommandé à cette population d'utiliser des contraceptifs non-hormonaux.

### Allaitement

On ne sait pas si l'élinzanétant/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de l'élinzanétant/ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Lynkuet, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'élinzanétant sur la fertilité humaine. Durant l'étude sur la fertilité sur des rates, l'élinzanétant n'a pas affecté la fertilité (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'élinzanétant a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La somnolence et la fatigue sont des effets indésirables potentiels de l'élinzanétant. Par conséquent, il doit être conseillé aux femmes d'être prudentes lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines si elles ressentent des effets de ce type pendant le traitement par l'élinzanétant (voir rubrique 4.8).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 5\%$ ) avec l'élinzanétant sont :

- pour les SVM associés à la ménopause : céphalées (7,8 %) et fatigue (5,0 %)
- pour les SVM causés par une HA : fatigue (14,2 %), somnolence (9,5 %), diarrhée (7,1 %), dépression (6,2 %) et spasmes musculaires (5,2 %).

### Tableau des effets indésirables

Le profil de sécurité de l'élinzanétant repose sur les données relatives aux femmes ayant reçu au moins 1 dose de 120 mg d'élinzanétant :

- 1 113 femmes traitées pour des SVM associés à la ménopause dans 3 études cliniques de phase III (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) et 1 étude clinique de phase II (SWITCH-1) et
- 465 femmes traitées pour des SVM causés par une HA dans 1 étude clinique de phase III distincte (OASIS 4).

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 1. Ils sont regroupés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes. Les effets indésirables sont classés par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent

( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1 : Effets indésirables**

| Classe de systèmes d'organes                            | Fréquence     | SVM associés à la ménopause                                                                | SVM causés par une hormonothérapie adjuvante      |
|---------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Affections psychiatriques                               | Fréquent      |                                                                                            | Dépression<br>Humeur dépressive                   |
| Affections du système nerveux                           | Fréquent      | Sensations vertigineuses<br>Céphalées<br>Somnolence                                        | Sensations vertigineuses<br>Somnolence<br>Vertige |
| Affections gastro-intestinales                          | Fréquent      | Douleur abdominale<br>Diarrhée                                                             | Diarrhée                                          |
| Affections hépatobiliaires                              | Fréquent      |                                                                                            | Alanine aminotransférase (ALAT) augmentée*        |
|                                                         | Peu fréquent  | Alanine aminotransférase (ALAT) augmentée*<br>Aspartate aminotransférase (ASAT) augmentée* | Aspartate aminotransférase (ASAT) augmentée*      |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           | Fréquent      | Rash                                                                                       | Alopécie                                          |
|                                                         | Peu fréquent  | Réactions de photosensibilité*                                                             | Réactions de photosensibilité*                    |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif  | Fréquent      | Spasmes musculaires                                                                        | Spasmes musculaires                               |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent |                                                                                            | Fatigue                                           |
|                                                         | Fréquent      | Fatigue                                                                                    |                                                   |

\* voir « Description de certains effets indésirables »

### Description de certains effets indésirables

#### *Réactions de photosensibilité*

D'après les données de sécurité groupées sur une durée allant jusqu'à 52 semaines, des réactions de photosensibilité ont été rapportées chez 0,4 % des patientes traitées par l'élinzanétant et chez 0,1 % des patientes traitées par le placebo.

Dans l'étude OASIS 4, sur une durée allant jusqu'à 52 semaines, des réactions de photosensibilité ont été rapportées chez 0,9 % des patientes traitées par l'élinzanétant et chez 0,6 % des patientes traitées par le placebo.

#### *ALAT et ASAT augmentées*

D'après les données de sécurité groupées sur une durée allant jusqu'à 52 semaines, une augmentation des ALAT a été rapportée chez 0,6 % des patientes traitées par l'élinzanétant et chez 0,5 % des patientes traitées par le placebo. Une augmentation des ASAT a été rapportée chez 0,4 % des patientes traitées par l'élinzanétant et chez 0,5 % des patientes traitées par le placebo.

Dans l'étude OASIS 4, sur une durée allant jusqu'à 52 semaines, une augmentation des ALAT a été rapportée chez 1,1 % des patientes traitées par l'élinzanétant et chez 0,6 % des patientes traitées par le placebo. Une augmentation des ASAT a été rapportée chez 0,6 % des patientes traitées par l'élinzanétant et n'a été rapportée chez aucune des patientes traitées par le placebo.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Des doses uniques d'élinzanétant allant jusqu'à 600 mg ont été testées lors d'études cliniques chez des volontaires sains.

Les effets indésirables survenus à des doses plus élevées ont été similaires à ceux observés à la dose thérapeutique, mais ils ont été légèrement plus fréquents et leur intensité a été modérément accrue. La sécurité et la tolérance de doses répétées allant jusqu'à 240 mg une fois par jour pendant 5 jours ont été similaires par comparaison avec la dose quotidienne recommandée de 120 mg d'élinzanétant.

En cas de surdosage, il convient de surveiller étroitement la patiente et un traitement de support doit être envisagé en fonction des signes et symptômes.

Il n'existe aucun antidote spécifique à Lynkuet.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments gynécologiques, autres médicaments gynécologiques, Code ATC : G02CX07

#### Mécanisme d'action

L'élinzanétant est un antagoniste non hormonal sélectif des récepteurs de la neurokinine 1 (NK-1) et 3 (NK-3). Il bloque la signalisation des récepteurs NK-1 et NK-3 au niveau des neurones kisspeptine/neurokinine B/dynorphine (KNDy), ce qui devrait permettre de normaliser l'activité neuronale impliquée dans la thermorégulation et la régulation du sommeil.

#### Effets pharmacodynamiques

Aucun allongement cliniquement pertinent de l'intervalle QTc n'a été observé après administration orale de doses uniques d'élinzanétant allant jusqu'à 5 fois la dose maximale recommandée.

Chez les femmes pré-ménopausées en bonne santé qui ont reçu l'élinzanétant pendant 21 jours, les résultats ont montré une modification des concentrations plasmatiques des hormones sexuelles (c'est-à-dire des réductions liées à la dose des taux de LH, d'œstradiol et de progestérone) ainsi qu'un allongement du cycle menstruel. Les modifications observées au niveau des hormones sexuelles féminines sont cohérentes avec les effets pharmacologiques attendus de l'élinzanétant sur les neurones hypothalamiques kisspeptine/neurokinine B/dynorphine.

Chez les femmes ménopausées traitées par l'élinzanétant, une diminution transitoire de l'hormone lutéinisante (LH) a été observée. Aucune modification significative des taux d'œstrogènes, d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de testostérone n'a été notée dans cette population. Ces effets ne sont pas cliniquement pertinents.

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### *Traitement des SVM modérés à sévères associés à la ménopause (OASIS 1-3)*

L'efficacité et la sécurité de l'élinzanétant dans le traitement des SVM modérés à sévères associés à la ménopause ont été étudiées dans 3 études de phase III multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo (OASIS 1, 2 et 3).

Dans les études OASIS 1 et 2, un total de 796 femmes ménopausées ont été randomisées selon un ratio de 1:1 pour recevoir 120 mg d'élinzanétant ou un placebo une fois par jour au coucher pendant 12 semaines, puis l'élinzanétant pendant 14 semaines, soit une durée totale de traitement allant jusqu'à

26 semaines. Des femmes présentant au moins 50 SVM modérés à sévères par semaine, y compris des SVM nocturnes, ont été incluses dans les études OASIS 1 et 2.

Dans l'étude OASIS 3, un total de 628 femmes ménopausées ont été randomisées selon un ratio de 1:1 pour recevoir 120 mg d'élinzanétant ou un placebo une fois par jour au coucher pendant 52 semaines. Les critères d'inclusion ne prévoyaient pas de nombre minimal de SVM.

Dans les études OASIS 1 et 2, les caractéristiques démographiques des patientes, telles que décrites ci-dessous, étaient équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge moyen des femmes était de 54,6 ans (intervalle : 40-65 ans). Les femmes étaient majoritairement de type caucasien (80,4 %), 17,1 % étaient noires ou afro-américaines, 0,5 % asiatiques et 8,5 % hispaniques ou latino-américaines. La population des études comprenait des femmes ménopausées avec aménorrhée spontanée depuis  $\geq 12$  mois consécutifs (62,1 %), aménorrhée spontanée/hystérectomie depuis  $\geq 6$  mois et FSH  $> 40$  UI/L (29,4 %) ou ovariectomie unilatérale/bilatérale (20,6 %). 31,4 % avaient reçu précédemment un traitement hormonal substitutif (THS).

Le critère principal d'efficacité, dans les études OASIS 1 et 2, était la variation moyenne de la fréquence des SVM modérés à sévères entre l'inclusion et les semaines 4 et 12, incluant les SVM diurnes et nocturnes, tels que mesurés à l'aide du journal de suivi quotidien des bouffées de chaleur (*hot flash daily diary*, HFDD).

Les études OASIS 1 et 2 ont montré une réduction statistiquement significative de la fréquence des SVM modérés à sévères, entre l'inclusion et les semaines 4 et 12, chez les femmes traitées par l'élinzanétant par comparaison avec le placebo. Les résultats des études OASIS 1 et 2 concernant la variation de la fréquence moyenne des SVM modérés à sévères sur 24 heures sont présentés dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Variation moyenne de la fréquence des SVM modérés à sévères entre l'inclusion et les semaines 4 et 12 (OASIS 1 et 2)**

| Paramètre                                           | OASIS 1                       |                   | OASIS 2                       |                   | Études groupées (OASIS 1 et 2) |                   |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|
|                                                     | Élinzanétant 120 mg (N = 199) | Placebo (N = 197) | Élinzanétant 120 mg (N = 200) | Placebo (N = 200) | Élinzanétant 120 mg (N = 399)  | Placebo (N = 397) |
| <b>Par 24 heures</b>                                |                               |                   |                               |                   |                                |                   |
| <b>Inclusion</b>                                    |                               |                   |                               |                   |                                |                   |
| Moyenne (ET)                                        | 13,38 (6,57)                  | 14,26 (13,94)     | 14,66 (11,08)                 | 16,16 (11,15)     | 14,02 (9,12)                   | 15,22 (12,63)     |
| <b>Variation entre l'inclusion et la semaine 4</b>  |                               |                   |                               |                   |                                |                   |
| Moyenne des MC (ES)                                 | -7,60 (0,43)                  | -4,31 (0,43)      | -8,58 (0,49)                  | -5,54 (0,49)      | -8,05 (0,34)                   | -4,94 (0,34)      |
| Différence de moyenne des MC versus placebo (ES)    | -3,29 (0,61)                  |                   | -3,04 (0,69)                  |                   | -3,11 (0,48)                   |                   |
| IC à 95 %                                           | -4,47 ; -2,10                 |                   | -4,40 ; -1,68                 |                   | -4,06 ; -2,16                  |                   |
| Valeur de p <sup>a</sup>                            | < 0,0001                      |                   | < 0,0001                      |                   | < 0,0001 <sup>b</sup>          |                   |
| <b>Variation entre l'inclusion et la semaine 12</b> |                               |                   |                               |                   |                                |                   |
| Moyenne des MC (ES)                                 | -8,66 (0,58)                  | -5,44 (0,59)      | -9,72 (0,50)                  | -6,48 (0,49)      | -9,16 (0,39)                   | -5,97 (0,39)      |
| Différence de moyenne des MC versus placebo (ES)    | -3,22 (0,81)                  |                   | -3,24 (0,69)                  |                   | -3,19 (0,54)                   |                   |
| IC à 95 %                                           | -4,81 ; -1,63                 |                   | -4,60 ; -1,88                 |                   | -4,26 ; -2,13                  |                   |
| Valeur de p <sup>a</sup>                            | < 0,0001                      |                   | < 0,0001                      |                   | < 0,0001 <sup>b</sup>          |                   |

<sup>a</sup> valeur de p unilatérale ( $\alpha = 0,025$ )

<sup>b</sup> valeur de p nominale



IC : intervalle de confiance ; Moyenne des MC : moyenne des moindres carrés estimée à partir d'un modèle mixte pour l'analyse de covariance des mesures répétées ; ET : écart-type ; ES : erreur standard

Dans les études OASIS 1 et 2, les résultats ont été statistiquement significatifs chez les femmes traitées par l'élinzanétant par comparaison avec le placebo pour les principaux critères d'évaluation secondaires :

- réduction de la fréquence des SVM modérés à sévères entre l'inclusion et la semaine 1,
- réduction de la sévérité des SVM modérés à sévères entre l'inclusion et les semaines 4 et 12,
- amélioration du score-T total au questionnaire PROMIS SD SF 8b (troubles du sommeil) entre l'inclusion et la semaine 12,
- amélioration du score total au questionnaire MENQOL (qualité de vie liée à la ménopause) entre l'inclusion et la semaine 12.

Les résultats des études OASIS 1 et 2 sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Principaux critères d'évaluation secondaires (OASIS 1 et 2)**

| Paramètre                                                                                            | OASIS 1                             |                      | OASIS 2                             |                      | Études groupées (OASIS 1 et 2)      |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------|
|                                                                                                      | Élinzanétant<br>120 mg<br>(N = 199) | Placebo<br>(N = 197) | Élinzanétant<br>120 mg<br>(N = 200) | Placebo<br>(N = 200) | Élinzanétant<br>120 mg<br>(N = 399) | Placebo<br>(N = 397) |
| <b>Par 24 heures</b>                                                                                 |                                     |                      |                                     |                      |                                     |                      |
| <b>Fréquence des SVM - inclusion</b>                                                                 |                                     |                      |                                     |                      |                                     |                      |
| Moyenne (ET)                                                                                         | 13,38 (6,57)                        | 14,26 (13,94)        | 14,66 (11,08)                       | 16,16 (11,15)        | 14,02 (9,12)                        | 15,22 (12,63)        |
| <b>Fréquence des SVM - variation entre l'inclusion et la semaine 1</b>                               |                                     |                      |                                     |                      |                                     |                      |
| Moyenne des MC (ES)                                                                                  | -5,13 (0,33)                        | -2,68 (0,33)         | -4,93 (0,39)                        | -3,28 (0,39)         | -5,01 (0,26)                        | -2,98 (0,26)         |
| Différence de moyenne des MC versus placebo (ES)                                                     | -2,45 (0,46)                        |                      | -1,66 (0,55)                        |                      | -2,03 (0,37)                        |                      |
| IC à 95 %                                                                                            | -3,36 ; -1,55                       |                      | -2,73 ; -0,58                       |                      | -2,75 ; -1,31                       |                      |
| Valeur de p <sup>a</sup>                                                                             | < 0,0001                            |                      | 0,0013                              |                      | < 0,0001 <sup>b</sup>               |                      |
| <b>Sévérité des SVM - inclusion</b>                                                                  |                                     |                      |                                     |                      |                                     |                      |
| Moyenne (ET) <sup>c</sup>                                                                            | 2,56 (0,22)                         | 2,53 (0,23)          | 2,53 (0,24)                         | 2,54 (0,24)          | 2,54 (0,23)                         | 2,53 (0,24)          |
| <b>Sévérité des SVM - variation entre l'inclusion et la semaine 4</b>                                |                                     |                      |                                     |                      |                                     |                      |
| Moyenne des MC (ES) <sup>c</sup>                                                                     | -0,55 (0,04)                        | -0,17 (0,05)         | -0,56 (0,05)                        | -0,30 (0,05)         | -0,55 (0,03)                        | -0,24 (0,03)         |
| Différence de moyenne des MC versus placebo (ES)                                                     | -0,38 (0,06)                        |                      | -0,25 (0,07)                        |                      | -0,32 (0,05)                        |                      |
| IC à 95 %                                                                                            | -0,51 ; -0,26                       |                      | -0,39 ; -0,11                       |                      | -0,41 ; -0,22                       |                      |
| Valeur de p <sup>a</sup>                                                                             | < 0,0001                            |                      | 0,0002                              |                      | < 0,0001 <sup>b</sup>               |                      |
| <b>Sévérité des SVM - variation entre l'inclusion et la semaine 12</b>                               |                                     |                      |                                     |                      |                                     |                      |
| Moyenne des MC (ES) <sup>c</sup>                                                                     | -0,80 (0,06)                        | -0,33 (0,06)         | -0,71 (0,07)                        | -0,41 (0,06)         | -0,80 (0,04)                        | -0,37 (0,05)         |
| Différence de moyenne des MC versus placebo (ES)                                                     | -0,47 (0,08)                        |                      | -0,38 (0,09)                        |                      | -0,42 (0,06)                        |                      |
| IC à 95 %                                                                                            | -0,64 ; -0,31                       |                      | -0,56 ; -0,20                       |                      | -0,55 ; -0,30                       |                      |
| Valeur de p <sup>a</sup>                                                                             | < 0,0001                            |                      | < 0,0001                            |                      | < 0,0001 <sup>b</sup>               |                      |
| <b>Sur 7 jours</b>                                                                                   |                                     |                      |                                     |                      |                                     |                      |
| <b>Score-T total au questionnaire PROMIS SD SF 8b - inclusion</b>                                    |                                     |                      |                                     |                      |                                     |                      |
| Moyenne (ET)                                                                                         | 61,0 (7,7)                          | 60,2 (7,2)           | 61,7 (6,2)                          | 60,7 (7,2)           | 61,4 (7,0)                          | 60,5 (7,2)           |
| <b>Score-T total au questionnaire PROMIS SD SF 8b - variation entre l'inclusion et la semaine 12</b> |                                     |                      |                                     |                      |                                     |                      |
| Moyenne des MC (ES)                                                                                  | -10,41 (0,60)                       | -4,83 (0,62)         | -10,28 (0,54)                       | -5,97 (0,53)         | -10,33 (0,40)                       | -5,39 (0,41)         |
| Différence de moyenne des MC versus placebo (ES)                                                     | -5,58 (0,82)                        |                      | -4,32 (0,74)                        |                      | -4,94 (0,55)                        |                      |
| IC à 95 %                                                                                            | -7,18 ; -3,98                       |                      | -5,77 ; -2,86                       |                      | -6,02 ; -3,85                       |                      |
| Valeur de p <sup>a</sup>                                                                             | < 0,0001                            |                      | < 0,0001                            |                      | < 0,0001 <sup>b</sup>               |                      |
| <b>Score total au questionnaire MENQOL - inclusion</b>                                               |                                     |                      |                                     |                      |                                     |                      |
| Moyenne (ET)                                                                                         | 4,56 (1,27)                         | 4,49 (1,31)          | 4,48 (1,14)                         | 4,49 (1,17)          | 4,52 (1,20)                         | 4,49 (1,24)          |
| <b>Score total au questionnaire MENQOL - variation entre l'inclusion et la semaine 12</b>            |                                     |                      |                                     |                      |                                     |                      |
| Moyenne des MC (ES)                                                                                  | -1,36 (0,08)                        | -0,94 (0,08)         | -1,29 (0,09)                        | -1,00 (0,08)         | -1,32 (0,06)                        | -0,96 (0,06)         |
| Différence de moyenne des MC versus placebo (ES)                                                     | -0,42 (0,11)                        |                      | -0,30 (0,12)                        |                      | -0,36 (0,08)                        |                      |
| IC à 95 %                                                                                            | -0,64 ; -0,20                       |                      | -0,53 ; -0,07                       |                      | -0,52 ; -0,20                       |                      |
| Valeur de p <sup>a</sup>                                                                             | < 0,0001                            |                      | 0,0059                              |                      | < 0,0001 <sup>b</sup>               |                      |

<sup>a</sup> valeur de p unilatérale ( $\alpha = 0,025$ )

<sup>b</sup> valeur de p nominale

<sup>c</sup> rapportée sur une échelle de 1 (légère) à 3 (sévère) ; données d'une analyse post-hoc utilisant les SVM modérés à sévères

IC : intervalle de confiance ; Moyenne des MC : moyenne des moindres carrés estimée à partir d'un modèle mixte pour l'analyse de covariance des mesures répétées ; MENQOL : qualité de vie spécifique à la ménopause ; PROMIS SD SF 8b : version abrégée 8b du questionnaire d'auto-évaluation des troubles du sommeil par les patients ; ET : écart-type ; ES : erreur standard

#### *Traitement des SVM modérés à sévères causés par une hormonothérapie adjuvante (OASIS 4)*

L'efficacité et la sécurité de l'élinzanétant dans le traitement des SVM modérés à sévères causés par une hormonothérapie adjuvante ont été étudiées dans une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (OASIS 4) chez des femmes atteintes, ou à haut risque, de cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux. Un total de 474 femmes ont été randomisées selon un ratio de 2:1 pour recevoir 120 mg d'élinzanétant ou un placebo une fois par jour au coucher pendant 12 semaines, puis l'élinzanétant pendant 40 semaines, soit une durée totale de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi ces femmes, 473 présentaient des antécédents de cancer du sein et 1 femme était à haut risque de développer un cancer du sein. Des femmes présentant au moins 35 SVM modérés à sévères par semaine, y compris des SVM nocturnes, ont été incluses dans l'étude OASIS 4. Toutes les femmes recevaient parallèlement une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène (55,4 %) ou d'inhibiteurs de l'aromatase (44,6 % par exemple, anastrozole), avec ou sans utilisation d'analogues de la GnRH.

Les caractéristiques démographiques des patientes étaient globalement équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge moyen des femmes était de 51 ans (intervalle : 28-70 ans) et 18 femmes (3,8 %) étaient âgées de 65 ans ou plus. Les femmes étaient majoritairement de type caucasien (88,2 %), 1,5 % étaient noires ou afro-américaines, 0,4 % asiatiques et 2,5 % hispaniques ou latino-américaines. La population de l'étude comprenait des femmes ayant précédemment subi une hystérectomie (12,4 %) ou une ovariectomie unilatérale/bilatérale (12,2 %).

Parmi les 474 femmes, 321 (67,7 %) étaient considérées comme n'étant pas en capacité de procréer et 153 (32,3 %) étaient considérées comme étant en capacité de procréer. Pour les femmes en capacité de procréer, l'utilisation d'une méthode contraceptive hautement efficace était requise.

Le critère principal d'efficacité était la variation moyenne de la fréquence des SVM modérés à sévères entre l'inclusion et les semaines 4 et 12, incluant les SVM diurnes et nocturnes, tels que mesurés à l'aide du journal de suivi quotidien des bouffées de chaleur (*hot flash daily diary*, HFDD).

L'étude OASIS 4 a montré une réduction statistiquement significative de la fréquence des SVM modérés à sévères entre l'inclusion et les semaines 4 et 12 chez les femmes traitées par l'élinzanétant par comparaison avec le placebo, avec un effet stable jusqu'à la semaine 50. Les résultats de l'étude OASIS 4 concernant la variation de la fréquence moyenne des SVM modérés à sévères sur 24 heures sont présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Variation moyenne de la fréquence des SVM modérés à sévères entre l'inclusion et les semaines 4 et 12 (OASIS 4)**

| Paramètre                                           | OASIS 4                          |                      |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------|
|                                                     | Élinzanétant 120 mg<br>(N = 316) | Placebo<br>(N = 158) |
| <b>Par 24 heures</b>                                |                                  |                      |
| <b>Inclusion</b>                                    |                                  |                      |
| Moyenne (ET)                                        | 11,41 (6,89)                     | 11,52 (6,43)         |
| <b>Variation entre l'inclusion et la semaine 4</b>  |                                  |                      |
| Moyenne des MC (ES)                                 | -6,47 (0,26)                     | -2,99 (0,36)         |
| Différence de moyenne des MC<br>versus placebo (ES) | -3,48 (0,44)                     |                      |
| IC à 95 %                                           | -4,35 ; -2,61                    |                      |
| Valeur de p <sup>a</sup>                            | < 0,0001                         |                      |
| <b>Variation entre l'inclusion et la semaine 12</b> |                                  |                      |
| Moyenne des MC (ES)                                 | -7,53 (0,25)                     | -4,16 (0,35)         |
| Différence de moyenne des MC<br>versus placebo (ES) | -3,38 (0,43)                     |                      |
| IC à 95 %                                           | -4,21 ; -2,54                    |                      |
| Valeur de p <sup>a</sup>                            | < 0,0001                         |                      |

<sup>a</sup> valeur de p unilatérale ( $\alpha = 0,025$ )

IC : intervalle de confiance ; Moyenne des MC : moyenne des moindres carrés estimée à partir d'un modèle mixte pour l'analyse de covariance des mesures répétées ; ET : écart-type ; ES : erreur standard

Dans l'étude OASIS 4, les résultats ont été statistiquement significatifs chez les femmes traitées par l'élinzanétant par comparaison avec le placebo pour les principaux critères d'évaluation secondaires :

- amélioration du score-T total au questionnaire PROMIS SD SF 8b (troubles du sommeil) entre l'inclusion et la semaine 12,
- amélioration du score total au questionnaire MENQOL (qualité de vie liée à la ménopause) entre l'inclusion et la semaine 12.

Les résultats obtenus dans l'étude OASIS 4 étaient cohérents par rapport à ceux observés chez les patientes présentant des SVM modérés à sévères associés à la ménopause (études OASIS 1 et 2). Les résultats relatifs aux principaux critères d'évaluation secondaires de l'étude OASIS 4 sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Principaux critères d'évaluation secondaires (OASIS 4)**

| Paramètre                                                                                            | OASIS 4                          |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------|
|                                                                                                      | Élinzanétant 120 mg<br>(N = 316) | Placebo<br>(N = 158) |
| <b>Sur 7 jours</b>                                                                                   |                                  |                      |
| <b>Score-T total au questionnaire PROMIS SD SF 8b - inclusion</b>                                    |                                  |                      |
| Moyenne (ET)                                                                                         | 60,60 (6,33)                     | 60,74 (6,80)         |
| <b>Score-T total au questionnaire PROMIS SD SF 8b - variation entre l'inclusion et la semaine 12</b> |                                  |                      |
| Moyenne des MC (ES)                                                                                  | -10,06 (0,41)                    | -3,94 (0,57)         |
| Différence de moyenne des MC<br>versus placebo (ES)                                                  | -6,12 (0,70)                     |                      |
| IC à 95 %                                                                                            | -7,49 ; -4,75                    |                      |
| Valeur de p <sup>a</sup>                                                                             | < 0,0001                         |                      |
| <b>Score total au questionnaire MENQOL - inclusion</b>                                               |                                  |                      |
| Moyenne (ET)                                                                                         | 4,82 (1,17)                      | 4,77 (1,25)          |
| <b>Score total au questionnaire MENQOL - variation entre l'inclusion et la semaine 12</b>            |                                  |                      |
| Moyenne des MC (ES)                                                                                  | -1,23 (0,06)                     | -0,55 (0,08)         |
| Différence de moyenne des MC<br>versus placebo (ES)                                                  | -0,68 (0,10)                     |                      |
| IC à 95 %                                                                                            | -0,88 ; -0,48                    |                      |
| Valeur de p <sup>a</sup>                                                                             | < 0,0001                         |                      |

<sup>a</sup> valeur de p unilatérale ( $\alpha = 0,025$ )

IC : intervalle de confiance ; Moyenne des MC : moyenne des moindres carrés estimée à partir d'un modèle mixte pour l'analyse de covariance des mesures répétées ; MENQOL : qualité de vie spécifique à la ménopause ; PROMIS SD SF 8b : version abrégée 8b du questionnaire d'auto-évaluation des troubles du sommeil par les patients ; ET : écart-type ; ES : erreur standard

### Sécurité endométriale

La sécurité endométriale de l'élinzanétant a été évaluée principalement dans l'étude clinique OASIS 3 au moyen d'échographies transvaginales et de 142 biopsies de l'endomètre réalisées après 52 semaines de traitement par l'élinzanétant. Les échographies transvaginales n'ont pas révélé d'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre. Aucun cas d'hyperplasie ou de tumeur maligne de l'endomètre n'a été mis en évidence par les biopsies de l'endomètre.

## Sécurité mammaire

Dans l'étude clinique OASIS 4 jusqu'à la semaine 52, le taux de récurrence du cancer du sein rapporté était de 0,4 % chez les patientes utilisant le tamoxifène et de 1,9 % chez les patientes utilisant des inhibiteurs de l'aromatase, comparé à 3,4 % et 2,1 % respectivement, dans la littérature publiée.

## Sécurité osseuse

La sécurité osseuse de l'élinzanétant a été évaluée chez 343 des 628 femmes de l'étude clinique OASIS 3 sur la base des mesures de la densité minérale osseuse (DMO). Après 52 semaines de traitement, le pourcentage moyen observé de variation de la DMO par rapport à l'inclusion avec l'élinzanétant a été comparable à celui observé avec le placebo et restait dans les limites des variations liées à l'âge attendues par année.

## Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lynkuet dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des SVM modérés à sévères associés à la ménopause ou causés par une hormonothérapie adjuvante dans le cadre d'un cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les capsules molles d'élinzanétant montrent une augmentation proportionnelle à la dose de la  $C_{max}$  aux doses comprises entre 25 mg et 600 mg. L'ASC augmente de manière proportionnelle à la dose aux doses comprises entre 25 mg et 120 mg et de manière plus que proportionnelle à la dose aux doses comprises entre 160 mg et 600 mg.

Après une administration quotidienne, les concentrations plasmatiques de l'élinzanétant à l'état d'équilibre ont été atteintes au bout de 5 à 7 jours, avec une accumulation d'un facteur < 2.

### Absorption

La biodisponibilité absolue de l'élinzanétant est de 52 %.

L'administration de 120 mg d'élinzanétant avec de la nourriture réduit la  $C_{max}$  de 60-70 % et l'ASC<sub>(0-24)</sub> de 20-40 %, mais aucun effet sur l'ASC n'a été observé. Le  $t_{max}$  est passé de 1-1,5 heure à jeun à 3-4 heures en situation postprandiale. L'effet de la nourriture ne devrait pas avoir de pertinence clinique sur l'efficacité. Lynkuet peut être administré avec ou sans nourriture (voir rubrique 4.2).

### Distribution

La liaison de l'élinzanétant aux protéines plasmatiques est élevée (> 99 %) et est affectée par les fluctuations circadiennes. Le ratio entre le sang et le plasma est compris entre 0,6 et 0,7. Le volume de distribution moyen de l'élinzanétant à l'état d'équilibre ( $V_{ss}$ ) après administration par voie intraveineuse est de 137 L, ce qui indique une distribution extravasculaire importante. Une exposition à l'élinzanétant dans le cerveau humain a été mise en évidence par les études cliniques de tomographie par émission de positons (TEP).

### Biotransformation

L'élinzanétant est essentiellement métabolisé par le CYP3A4 pour produire 3 métabolites actifs (M30/34 [13,7 %], M27 [7,6 %], M18/21 [4,9 %]). L'élinzanétant est également métabolisé dans une moindre mesure par le CYP3A5 et les UGTs. Les métabolites actifs ont une puissance similaire à celle de l'élinzanétant vis-à-vis des récepteurs NK-1 et NK-3 humains et contribuent à l'effet pharmacologique à hauteur de < 50 %. Le ratio entre ces métabolites et la substance mère dans le plasma est d'environ 0,39.

## Élimination

L'élinzanétant est éliminé principalement par le biais de son métabolisme. La clairance de l'élinzanétant après administration d'une dose unique par voie intraveineuse est de 8,77 L/h. Après administration orale de l'élinzanétant, environ 90 % de la dose sont excrétés dans les selles (principalement sous forme de métabolites) et moins de 1 % dans les urines. La demi-vie de l'élinzanétant est d'environ 45 heures chez les femmes présentant des SVM après des doses répétées et 11,2 à 33,8 heures chez des volontaires sains après une dose unique.

## Transporteur

L'élinzanétant est un substrat *in vitro* de la protéine de transport glycoprotéine-P (P-gp). Aucune interaction cliniquement pertinente avec les inhibiteurs et les inducteurs de la P-gp n'est attendue en raison de la forte perméabilité membranaire de l'élinzanétant et de l'élimination du médicament passant principalement par le métabolisme.

## Insuffisance hépatique

Lors d'une étude pharmacocinétique clinique, après administration répétée de doses de 120 mg d'élinzanétant chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique chronique légère (classe A de Child-Pugh), la  $C_{\max}$  moyenne de l'élinzanétant a augmenté de 1,2 fois et l' $ASC_{(0-24)}$  a augmenté de 1,5 fois, par rapport à celles des volontaires sains ayant une fonction hépatique normale. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique chronique modérée (classe B de Child-Pugh), la  $C_{\max}$  moyenne de l'élinzanétant et son  $ASC_{(0-24)}$  ont augmenté de 2,3 fois.

L'élinzanétant n'a pas été étudié chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique chronique sévère (classe C de Child-Pugh).

## Insuffisance rénale

Lors d'une étude pharmacocinétique clinique, après administration d'une dose unique de 120 mg d'élinzanétant chez des patientes atteintes d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), la  $C_{\max, \text{non lié}}$  moyenne de l'élinzanétant a augmenté de 2,3 fois et l' $ASC_{\text{non lié}}$  a augmenté de 2,2 fois. Chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère (DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), la  $C_{\max, \text{non lié}}$  moyenne de l'élinzanétant et l' $ASC_{\text{non lié}}$  ont augmenté de 1,9 fois.

L'élinzanétant n'a pas été étudié chez des patientes atteintes d'insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

## Effets de l'âge, de l'ethnie et du poids corporel

Il n'y a pas d'effet cliniquement pertinent de l'âge (22 à 75 ans), de l'ethnie (caucasien, noir ou afro-américain, asiatique) et du poids corporel (45 à 129 kg) sur la pharmacocinétique de l'élinzanétant.

## Potentiel d'inhibition et d'induction vis-à-vis des enzymes et des transporteurs

Des études *in vitro* ont indiqué qu'à des concentrations intestinales maximales, l'élinzanétant est un inhibiteur du CYP3A4 et des transporteurs glycoprotéine-P (P-gp) et BCRP. À des concentrations maximales dans la veine porte, l'élinzanétant est un inhibiteur de l'OATP1B1 et 1B3. À des concentrations systémiques maximales, l'élinzanétant est un inhibiteur direct et dépendant du temps du CYP3A4 et un inhibiteur des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B3 et MATE1. L'élinzanétant n'est pas un inducteur via AhR, CAR ou PXR à des concentrations cliniquement pertinentes.

Des études cliniques ont été réalisées pour évaluer le potentiel d'inhibition de l'élinzanétant vis-à-vis du CYP3A4 (administration unique et répétée d'élinzanétant) et des transporteurs P-gp (dabigatran éxetilate) et BCRP, OATP1B1 et 1B3 (rosuvastatine). L'élinzanétant est un faible inhibiteur du CYP3A4 utilisant le midazolam comme substrat de référence ( $C_{\max}$  augmentée de 1,1 à 1,5 fois et ASC augmentée de 1,4 à 1,8 fois). L'élinzanétant n'a pas affecté la pharmacocinétique du dabigatran

étexilate, qui a été utilisé comme substrat de référence de la P-gp. L'élinzanétant a augmenté la pharmacocinétique de la rosuvastatine (substrat de BCRP, OATP1B1 et 1B3) de 1,2 à 1,3 fois. Aucune étude clinique dédiée d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée concernant MATE1. Cependant, aucun effet sur la clairance de la créatinine n'a été observé dans une étude clinique à des doses supratherapeutiques de 600 mg. Dans l'ensemble, cela indique que le potentiel d'interaction observé *in vitro* n'est pas cliniquement pertinent.

Dans l'étude OASIS 4, des échantillons sanguins ponctuels ont été collectés et les concentrations de tamoxifène et de ses métabolites (N-desméthyltamoxifène, 4-hydroxytamoxifène et endoxifène) ont été étudiées. Aucun effet sur les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du tamoxifène et de ses métabolites n'a été observé lors de la co-administration avec l'élinzanétant.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de phototoxicité, de génotoxicité et de risque d'abus, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

#### Toxicité systémique

Des études de toxicologie en administration répétée ont été menées chez le rat et chez le singe cynomolgus.

Chez les rates, l'administration quotidienne d'élinzanétant pendant 4 semaines, à des doses correspondant à 40 fois l'ASC<sub>(0-24)</sub> obtenue à la dose thérapeutique chez l'être humain, a montré une mucification de l'épithélium vaginal, une atrophie utérine et une persistance de corps jaune.

Lors d'une étude unique de 13 semaines chez le rat, l'administration deux fois par jour de doses d'élinzanétant correspondant à 4 fois (mâles) ou 7 fois (femelles) l'ASC<sub>(0-24)</sub> obtenue à la dose thérapeutique chez l'être humain, a conduit à des contractions musculaires involontaires à partir du jour 24 chez 10 animaux sur 88, lesquels ont ensuite présenté également des convulsions à partir du jour 34. Au cours de la même étude, l'administration quotidienne d'élinzanétant à des doses correspondant à 16 fois ou plus l'ASC<sub>(0-24)</sub> obtenue à la dose thérapeutique chez l'être humain a été associée à une dégénérescence et une nécrose des muscles squelettiques. Des convulsions ont également été observées lors d'une étude sur 2 ans chez le rat à des doses correspondant à 20 fois ou plus l'ASC<sub>(0-24)</sub> obtenue à la dose thérapeutique chez l'être humain.

Chez le singe cynomolgus, l'administration quotidienne d'élinzanétant deux fois par jour pendant 39 semaines à des doses supérieures ou égales à 60 mg/kg/jour a été associée à une réduction de l'activité ovarienne cyclique. Dans la même étude, l'administration d'élinzanétant à la dose de 80 mg/kg/jour a entraîné des diarrhées. Les diarrhées n'ont pas été observées à la dose inférieure, de 60 mg/kg/jour, malgré une exposition systémique 1,8 fois supérieure.

#### Embryotoxicité / tératogénicité / toxicité pour la reproduction

Lors des études sur le développement embryofœtal menées avec l'élinzanétant chez le rat et le lapin, aucun signe de toxicité embryofœtale n'a été constaté à des doses conduisant à une exposition correspondant respectivement à 16 fois et 1 fois l'ASC<sub>(0-24)</sub> obtenue à la dose thérapeutique chez l'être humain.

Dans l'étude sur la fertilité des rates et le développement embryonnaire précoce, une augmentation du pourcentage de pertes d'embryons pré-implantation et post-implantation, entraînant une réduction de la taille des portées, et une diminution du poids corporel des fœtus ont été observées à la dose correspondant à 16 fois l'ASC<sub>(0-24)</sub> obtenue à la dose thérapeutique chez l'être humain. Ces effets n'ont pas été constatés à la dose correspondant à 4 fois l'ASC<sub>(0-24)</sub> obtenue à la dose thérapeutique chez l'être humain.

Lors des études sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, les femelles F<sub>0</sub> ont subi des pertes post-implantation, une augmentation de la durée de gestation, une parturition retardée et une dystocie, ainsi qu'une réduction du poids des petits à des doses correspondant à 23 fois l'ASC<sub>(0-24)</sub>

obtenue à la dose thérapeutique chez l'être humain (marge de sécurité de 6,7 fois la dose sans effet nocif observable (DSENO)). Une augmentation des pertes totales de portées et une réduction correspondante de la viabilité des petits au jour 5 après la naissance ont été observées à des niveaux d'exposition correspondant à l'exposition thérapeutique humaine.

Après administration d'élinzanétant radiomarké à des rates allaitantes, environ 6 % de la dose d'élinzanétant étaient excrétés dans le lait.

Chez le rat, une diminution de la production de lait a été observée chez les mères à des doses cliniquement pertinentes.

### Cancérogénicité

Lors d'une étude de cancérogénicité menée avec l'élinzanétant sur 2 ans chez le rat, une augmentation des néoplasmes utérins et des lymphomes a été rapportée. Ces effets ont été observés à une dose correspondant à au moins 29 fois l'ASC<sub>(0-24)</sub> totale obtenue à la dose thérapeutique chez l'être humain et ne sont donc pas considérés comme cliniquement pertinents. Ces effets n'ont pas été constatés à la dose correspondant à 7 fois l'ASC<sub>(0-24)</sub> totale obtenue à la dose thérapeutique chez l'être humain. L'augmentation de l'incidence des néoplasmes utérins chez les rates âgées en phase de sénescence reproductive avec réduction importante du poids corporel ressemble aux effets observés dans les études de restriction alimentaire chez le rat et dans le cadre de l'hypoprolactinémie chronique induite par les médicaments, un mécanisme d'action spécifique au rat, qui n'a pas de pertinence chez l'être humain.

Aucun néoplasme lié au médicament n'a été observé jusqu'à la dose la plus élevée, correspondant à 3 fois (mâles) ou 2 fois (femelles) l'ASC<sub>(0-24)</sub> obtenue à la dose thérapeutique chez l'être humain, lors de l'étude de cancérogénicité menée sur 26 semaines avec l'élinzanétant chez des souris transgéniques.

### Évaluation du risque environnemental

Les études d'évaluation du risque environnemental ont montré que l'élinzanétant peut présenter un risque pour l'environnement aquatique (voir rubrique 6.6).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la capsule

Tout-rac- $\alpha$ -tocophérol (E307)  
Macrogolglycérides caprylocapriques  
Monocaprylocaprate de glycérol  
Mono-oléate de glycérol (E471)  
Polysorbate 80 (E433)

#### Enveloppe de la capsule

Gélatine  
Mélange de sorbitol, liquide, partiellement déshydraté (E420) et de glycérol (E422)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Triglycérides à chaîne moyenne  
Solution de phosphatidylcholine 53 % dans des triglycérides à chaîne moyenne  
Dioxyde de titane (E171)



## Encre d'impression

Macrogol 400 (E1521)  
Acétate phtalate de polyvinyle  
Propylène glycol (E1520)  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

30 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans la plaquette d'origine, à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette en PVC/PCTFE-aluminium/PET/papier contenant 12 capsules molles (6 doses unitaires de 2 capsules).

Chaque boîte contient 24 ou 60 capsules molles.

Chaque conditionnement multiple contient 180 (3 boîtes de 60) capsules molles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Catalent Germany Eberbach GmbH  
Gammelsbacher Str. 2  
69412 Eberbach  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE - CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lynkuet 60 mg capsules molles  
élinzanétant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque capsule contient 60 mg d'élinzanétant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du sorbitol. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Capsule molle (capsule)

Conditionnement multiple : 180 (3 boîtes de 60) capsules molles

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.  
Ne pas couper, mâcher ou écraser les capsules.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans la plaquette d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/25/1991/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Lynkuet

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE - CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE (SANS BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lynkuet 60 mg capsules molles  
élinzanétant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque capsule contient 60 mg d'élinzanétant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du sorbitol. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Capsule molle (capsule)

Inclus dans un conditionnement pour 3 mois, contient 60 capsules molles. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.  
Ne pas couper, mâcher ou écraser les capsules.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans la plaquette d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/25/1991/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Lynkuet

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE (AVEC BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lynkuet 60 mg capsules molles  
élinzanétant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque capsule contient 60 mg d'élinzanétant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du sorbitol. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Capsule molle (capsule)

24 capsules molles  
60 capsules molles

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.  
Ne pas couper, mâcher ou écraser les capsules.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans la plaquette d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Lynkuet

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lynkuet 60 mg capsules  
élinzanétant

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

## **B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### **Lynkuet 60 mg capsules molles** élinzanétant

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Lynkuet et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lynkuet
3. Comment prendre Lynkuet
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lynkuet
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Lynkuet et dans quels cas est-il utilisé**

Lynkuet contient une substance active appelée élinzanétant. C'est un médicament non hormonal.

Il est utilisé pour traiter les **symptômes vasomoteurs modérés à sévères** :

- associés à la ménopause ;
- causés par un traitement appelé hormonothérapie adjuvante pour le cancer du sein. Ces dernières sont des médicaments anti-hormonaux (tels que le tamoxifène ou l'anastrozole) qui empêchent le cancer de revenir après le traitement anticancéreux.

Les symptômes vasomoteurs, également appelés bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes, se manifestent par une sensation soudaine de chaleur ou de chaleur intense, touchant principalement le visage, le cou et la poitrine, et par une transpiration durant la journée ou la nuit.

#### **Comment Lynkuet agit-il**

La substance active de Lynkuet, l'élinzanétant, agit en bloquant l'activité de certaines cellules nerveuses dans le cerveau (appelées neurones kisspeptine/neurokinine B/dynorphine) qui sont impliquées dans la régulation de la température corporelle et du sommeil. En bloquant ces cellules nerveuses, Lynkuet aide à contrôler les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lynkuet**

##### **Ne prenez jamais Lynkuet si**

- vous êtes allergique à l'élinzanétant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- vous êtes enceinte ou pensez que vous pourriez être enceinte.

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Lynkuet, si

- vous prenez certains médicaments qui empêchent l'enzyme du foie CYP3A4 de fonctionner correctement.

Avec ces médicaments, Lynkuet pourrait rester plus longtemps dans votre corps, ce qui pourrait augmenter le risque d'effets indésirables. Il peut s'agir par exemple de médicaments utilisés pour traiter des infections, tels que l'itraconazole, la clarithromycine, le ritonavir, le cobicistat, ou pour traiter le cancer du sein, tels que le ribociclib.

- vous prenez un traitement hormonal substitutif avec des œstrogènes (médicaments utilisés pour traiter les symptômes de déficit en œstrogènes).

Si vous n'êtes pas sûre de savoir si vous prenez des médicaments de ce type, adressez-vous à votre médecin.

## **Enfants et adolescents**

Ce médicament n'est pas prévu pour être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

## **Autres médicaments et Lynkuet**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus avec ou sans ordonnance, ainsi que les médicaments en vente libre tels que les vitamines, les compléments alimentaires ou les produits à base de plantes.

Certains médicaments pourraient influencer le fonctionnement de Lynkuet, ou Lynkuet pourrait influencer le fonctionnement de ces médicaments. Cela peut inclure des médicaments pour :

- traiter des infections fongiques ou bactériennes, tels que l'itraconazole, la clarithromycine, l'érythromycine, la ciprofloxacine, le fluconazole ;
- traiter une infection par le VIH, tels que le ritonavir, le cobicistat ;
- traiter un cancer du sein, tels que le ribociclib ;
- traiter l'hypertension artérielle, les douleurs thoraciques et les battements de cœur rapides, tels que le vérapamil ;
- prévenir un rejet d'organe après une greffe, tels que la ciclosporine, le tacrolimus ;
- traiter des douleurs chroniques, tels que le fentanyl.

## **Lynkuet avec des aliments et boissons**

Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant que vous prenez ce médicament. Cela est dû au fait que le pamplemousse empêche également l'enzyme CYP3A4 de fonctionner correctement et Lynkuet pourrait donc rester plus longtemps dans votre corps. Cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables.

## **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte, ou si vous pensez être enceinte.

Si une grossesse est possible, vous ou votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace pour éviter une grossesse pendant que vous prenez ce médicament. Demandez à votre médecin quelle est la méthode de contraception la plus adaptée pour vous.

Si vous débutez une grossesse pendant la prise de ce médicament, arrêtez de le prendre et parlez-en à votre médecin.

Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Si vous ressentez de la fatigue ou de la somnolence pendant la prise de ce médicament, soyez particulièrement prudente lorsque vous envisagez de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

## **Lynkuet contient du sorbitol**

Ce médicament contient 71 mg de sorbitol par capsule. Le sorbitol est une source de fructose. Le sorbitol peut modifier l'efficacité d'autres médicaments oraux lorsqu'ils sont pris en même temps.



### 3. Comment prendre Lynkuet

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Prenez une dose (2 capsules) de ce médicament chaque jour au coucher.

Prévenez votre médecin, si

- vous prenez ce médicament avec d'autres médicaments.
- vous avez des problèmes rénaux.

Votre médecin pourrait alors réduire votre dose quotidienne à 1 seule capsule à prendre chaque jour au coucher.

Avalez la ou les capsule(s) entière(s) avec un verre d'eau. En raison de sa formulation huileuse, les capsules ne doivent pas être coupées, mâchées ou écrasées.

#### **Si vous avez pris plus de Lynkuet que vous n'auriez dû**

Prendre trop de Lynkuet peut augmenter le risque d'apparition d'effets indésirables ou les rendre plus sévères. Si vous avez pris trop de ce médicament, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

#### **Si vous oubliez de prendre Lynkuet**

Si vous avez oublié de prendre une dose au coucher, prenez la dose suivante comme prévu le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre Lynkuet**

N'arrêtez pas de prendre Lynkuet, sauf si votre médecin vous le demande. Si vous voulez arrêter de prendre ce médicament avant la fin du traitement prescrit, parlez-en d'abord à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez les patientes présentant des symptômes vasomoteurs modérés à sévères associés à la ménopause :

#### **Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- douleur abdominale
- diarrhée
- sensations vertigineuses
- fatigue
- maux de tête
- spasmes musculaires
- éruption cutanée
- somnolence

#### **Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- augmentation des taux de certaines enzymes du foie (ALAT ou ASAT)
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil

Les effets indésirables suivants ont été observés chez les patientes présentant des symptômes vasomoteurs modérés à sévères causés par une hormonothérapie adjuvante :

**Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- fatigue

**Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- dépression, humeur dépressive
- diarrhée
- augmentation des taux de certaines enzymes du foie (ALAT)
- sensations vertigineuses
- chute de cheveux
- spasmes musculaires
- somnolence
- sensations de tournis

**Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- augmentation des taux de certaines enzymes du foie (ASAT)
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Lynkuet**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans la plaquette d'origine, à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur chaque plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Lynkuet**

- La substance active est l'élinzanétant. Chaque capsule molle contient 60 mg d'élinzanétant.
- Les autres composants sont : tout-rac- $\alpha$ -tocophérol (E307), macrogolglycérides caprylocapriques, gélatine, monocaprylocaprate de glycérol, mono-oléate de glycérol (E471), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), macrogol 400 (E1521), triglycérides à chaîne moyenne, mélange de sorbitol liquide partiellement déshydraté (E420) et de glycérol (E422), solution de phosphatidylcholine 53 % dans des triglycérides à chaîne moyenne, polysorbate 80 (E433), acétate phtalate de polyvinyle, propylène glycol (E1520), dioxyde de titane (E171).

Voir « Lynkuet contient du sorbitol » dans la rubrique 2 pour plus d'informations.

### **Comment se présente Lynkuet et contenu de l'emballage extérieur**

Les capsules molles (capsules) sont rouges, opaques et oblongues. Elles portent l'inscription « EZN60 » à l'encre blanche.

Elles sont disponibles dans des plaquettes en PVC/PCTFE-aluminium/PET/papier, par boîtes de 24 ou 60 capsules molles ou dans un conditionnement multiple contenant 180 (3 boîtes de 60) capsules molles. Chaque plaquette contient 6 doses unitaires de 2 capsules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

### **Fabricant**

Catalent Germany Eberbach GmbH  
Gammelsbacher Str. 2  
69412 Eberbach  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **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

#### **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

**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

**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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.