

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Lynkuet 60 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna meka kapsula sadrži 60 mg elinzanetanta.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna meka kapsula sadrži 71 mg sorbitola (E 420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula (kapsula)

Neprozirna, crvena, duguljasta, duljine približno 24 mm i promjera 11 mm, s oznakom „EZN60“ otisnutom bijelom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Lynkuet indiciran je za liječenje umjerenih do teških vazomotornih simptoma (VMS):

- povezanih s menopauzom (vidjeti dio 5.1)
- uzrokovanih adjuvantnom endokrinom terapijom (AET) povezanom s liječenjem raka dojke (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena dnevna doza je 120 mg (dvije kapsule od 60 mg) elinzanetanta, koje se uzimaju prije spavanja.

Koristi od simptomatskog liječenja potrebno je periodički procjenjivati (tj. tijekom rutinske skrbi i/ili praćenja nakon liječenja raka) jer se potreba za liječenjem može razlikovati od osobe do osobe ili se može promijeniti tijekom vremena.

Istodobna primjena s umjerenim inhibitorima enzima CYP3A4

Preporučena dnevna doza elinzanetanta kad se primjenjuje s umjerenim inhibitorima CYP3A4 iznosi 60 mg (jedna kapsula od 60 mg) prije spavanja (vidjeti dio 4.5). Nakon prekida primjene umjerenog inhibitora enzima CYP3A4 (nakon 3 do 5 poluvijeka inhibitora), elinzanetant je potrebno primjenjivati u uobičajenoj dozi od 120 mg jedanput dnevno.

Propuštena doza

Ako se propusti doza, sljedeću je potrebno uzeti prema rasporedu sljedeći dan.

Bolesnice ne smiju uzeti 2 doze istog dana kako bi nadoknadile propuštenu dozu.

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost elinzanetanta u žena u dobi iznad 65 godina nisu ustanovljene.

Nema preporuke za prilagodbu doze za ovu populaciju.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh A) kroničnim oštećenjem funkcije jetre.

Elinzanetant se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh B) ili teškim (Child-Pugh C) kroničnim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenim do teškim (eGFR manje od 60 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega preporučena dnevna doza je 60 mg (jedna kapsula od 60 mg) elinzanetanta prije spavanja (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s blagim (eGFR 60 - 89 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene elinzanetanta u pedijatrijskoj populaciji za indicaciju umjerenog do teškog VMS-a povezanog s menopauzom ili uzrokovanog AET-om.

Način primjene

Lijek Lynkuet se primjenjuje peroralno.

Kapsule se uzimaju peroralno jedanput dnevno prije spavanja.

Kapsule treba progutati cijele s vodom. Kapsule se ne smiju rezati, žvakati ili drobiti jer sadrže uljnu otopinu.

Kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2), ali se ne smiju uzimati s grejpom ili sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća ili sumnja na trudnoću (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Inhibitori izoenzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) mogu smanjiti klirens elinzanetanta, što dovodi do veće izloženosti. Ne preporučuje se istodobna primjena elinzanetanta i snažnih inhibitora enzima CYP3A4. Za istodobnu primjenu s umjerenim inhibitorima enzima CYP3A4 potrebno je smanjiti dozu elinzanetanta (vidjeti dio 4.5).

Elinzanetant u kombinaciji s drugim terapijama za rak dojke

Primjena elinzanetanta procijenjena je u kombinaciji s AET-om koji se sastoji od inhibitora aromataze ili tamoksifena, s agonistima GnRH-a ili bez njih. Odluku o primjeni elinzanetanta u žena koje primaju lijek koji nije procijenjen u kliničkim ispitivanjima treba donijeti na temelju razmatranja omjera rizika i koristi za svaku ženu pojedinačno.

Istodobna primjena hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL) s estrogenima za liječenje VMS-a povezanog s menopauzom

Istodobna primjena elinzanetanta i HNL-a s estrogenima nije ispitivana i stoga se istodobna primjena ne preporučuje. Mogu se koristiti pripravci za lokalnu vaginalnu primjenu.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Sorbitol

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) i unosa sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na elinzanetant

Elinzanetant se metabolizira putem enzima CYP3A4 i supstrat je transportnog proteina P-glikoproteina (P-gp).

Inhibitori enzima CYP3A4 (tvari koje povećavaju izloženost elinzanetantu)

Istodobna primjena višekratnih dnevnih doza itrakonazola (200 mg), snažnog inhibitora CYP3A4 i P-gp-a, i 120 mg elinzanetanta dovela je do povećanja C_{max} elinzanetanta od približno 3,3 puta, a površine ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) elinzanetanta između 4,6 puta i 6,3 puta. Predviđanja pomoću fiziološki temeljenog farmakokinetičkog (engl. *physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) modeliranja nakon primjene 120 mg elinzanetanta istodobno s umjerenim inhibitorom enzima CYP3A4 eritromicinom pokazala su povećanje AUC-a elinzanetanta od 3 puta i povećanje C_{max} elinzanetanta od 2 puta. Predviđanja pomoću PBPK-a nakon primjene 60 mg elinzanetanta istodobno s umjerenim inhibitorom enzima CYP3A4 eritromicinom pokazala su povećanje AUC-a od 1,4 puta i nikakvo povećanje C_{max} u usporedbi sa 120 mg elinzanetanta u obliku monoterapije. Predviđanja pomoću PBPK-a nakon primjene 120 mg elinzanetanta istodobno sa slabim inhibitorom enzima CYP3A4 cimetidinom pokazala su povećanje AUC-a elinzanetanta od 1,5 puta i povećanje C_{max} elinzanetanta od 1,3 puta.

Elinzanetant se ne smije primjenjivati zajedno s jakim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. itrakonazolom, klaritromicinom, ritonaviro, kobicistatom ili ribociklibom) (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se istodobna primjena elinzanetanta i grejpa (sok).

Ako se primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. eritromicinom, ciprofloksacinom, flukonazolom, verapamilom), dnevna doza elinzanetanta iznosi 60 mg (vidjeti dio 4.2).

Nije potrebna prilagodba doze za slabe inhibitore enzima CYP3A4.

Učinci elinzanetanta na druge lijekove

Elinzanetant je slab inhibitor enzima CYP3A4. Istodobna primjena midazolama, osjetljivog supstrata enzima CYP3A4, i višekratnih dnevnih doza elinzanetanta od 120 mg dovela je do povećanja C_{max} midazolama od 1,5 puta i AUC-a midazolama od 1,8 puta.

Potreban je oprez kod istodobne primjene elinzanetanta i osjetljivih supstrata enzima CYP3A4 uske terapijske širine (npr. ciklosporin, fentanil ili takrolimus). Potrebno je slijediti preporuke o istodobnoj primjeni iz informacija o lijeku ovih supstrata enzima CYP3A4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lijek Lynkuet je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Ako se tijekom liječenja lijekom Lynkuet ustanovi trudnoća, liječenje treba prekinuti.

Nema podataka ili su oni ograničeni za primjenu elinzanetanta u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja. Za ovu populaciju preporučuju se nehormonski kontraceptivi.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se elinzanetant/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazuju da se elinzanetant/metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće.

Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Lynkuet uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku elinzanetanta na plodnost u ljudi. U ispitivanju plodnosti provedenom u ženki štakora, elinzanetant nije utjecao na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Elinzanetant malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Moguće nuspojave elinzanetanta jesu somnolencija i umor. Stoga je ženama potrebno savjetovati da budu pažljive kada upravljaju vozilima ili rade sa strojevima ako tijekom liječenja elinzanetantom osjete takve nuspojave (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave ($\geq 5\%$) elinzanetanta su:

- za VMS povezan s menopauzom: glavobolja (7,8 %) i umor (5,0 %)
- za VMS uzrokovan AET-om: umor (14,2 %), somnolencija (9,5 %), proljev (7,1 %), depresija (6,2 %) i spazam mišića (5,2 %).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil elinzanetanta temelji se na podacima prikupljenim u žena koje su primile najmanje jednu dozu od 120 mg elinzanetanta:

- 1113 liječenih žena s VMS-om povezanim s menopauzom iz 3 klinička ispitivanja faze III (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) te jednog kliničkog ispitivanja faze II (SWITCH-1) i
- 465 liječenih žena s VMS-om uzrokovanim AET-om iz zasebnog kliničkog ispitivanja faze III (OASIS 4).

Nuspojave su navedene u tablici 1. Prikazane su prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava.

Nuspojave su grupirane prema učestalosti. Skupine po učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	VMS povezan s menopauzom	VMS uzrokovan AET-om
Psihijatrijski poremećaji	često		depresija depresivno raspoloženje
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica glavobolja somnolencija	omaglica somnolencija vrtoglavica
Poremećaji probavnog sustava	često	bol u abdomenu proljev	proljev
Poremećaji jetre i žuči	često		povišena alanin aminotransferaza (ALT)*
	manje često	povišena alanin aminotransferaza (ALT)* povišena aspartat aminotransferaza (AST)*	povišena aspartat aminotransferaza (AST)*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip	alopecija
	manje često	reakcije fotoosjetljivosti*	reakcije fotoosjetljivosti*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	spazmi mišića	spazmi mišića
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često		umor
	često	umor	

* vidjeti „Opis odabranih nuspojava“

Opis odabranih nuspojava

Reakcije fotoosjetljivosti

U objedinjenim sigurnosnim podacima reakcije fotoosjetljivosti prijavljene su do 52. tjedna u 0,4 % bolesnica liječenih elinzanetantom i u 0,1 % bolesnica koje su primale placebo.

U ispitivanju OASIS 4 reakcije fotoosjetljivosti prijavljene su do 52. tjedna u 0,9 % bolesnica liječenih elinzanetantom i 0,6 % bolesnica koje su primale placebo.

Povišene vrijednosti ALT-a i AST-a

U objedinjenim sigurnosnim podacima izraz „povišen ALT“ zabilježen je do 52. tjedna u 0,6 % bolesnica liječenih elinzanetantom i 0,5 % bolesnica koje su primale placebo. Izraz „povišen AST“ zabilježen je u 0,4 % bolesnica liječenih elinzanetantom i 0,5 % bolesnica koje su primale placebo. U ispitivanju OASIS 4 izraz „povišen ALT“ zabilježen je do 52. tjedna u 1,1 % bolesnica liječenih elinzanetantom i u 0,6 % bolesnica koje su primale placebo. Izraz „povišen AST“ zabilježen je u 0,6 % bolesnica liječenih elinzanetantom i ni u jedne bolesnice koja je primala placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Jednokratne doze elinzanetanta do 600 mg ispitane su u kliničkim ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca.

Nuspojave pri višim dozama bile su slične onima opaženima pri terapijskoj dozi, ali su nastajale nešto češće i imale umjereno veći intenzitet. Sigurnost i podnošljivost višekratnih doza do 240 mg jedanput dnevno tijekom 5 dana bile su slične sigurnosti i podnošljivosti preporučene dnevne doze od 120 mg elinzanetanta.

U slučaju predoziranja, bolesnicu je potrebno pomno nadzirati i razmotriti potporno liječenje na temelju znakova i simptoma.

Ne postoji specifičan antidot za lijek Lynkuet.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali ginekološki lijekovi, ostali ginekološki lijekovi, ATK oznaka: G02CX07

Mehanizam djelovanja

Elinzanetant je nehormonski selektivni antagonist receptora neurokinina 1 (NK-1) i 3 (NK-3). Blokira signaliziranje putem receptora NK-1 i NK-3 koji se nalaze na kisseptin/neurokinin B/dinorfin (engl. *kisspeptin/neurokinin B/dynorphin*, KNDy) neuronima, a pretpostavlja se da to normalizira neuronsku aktivnost uključenu u termoregulaciju i regulaciju sna.

Farmakodinamički učinci

Nakon jednokratne peroralne primjene elinzanetanta pri dozama do 5 puta većima od maksimalne preporučene doze nije uočeno klinički značajno produljenje QTc intervala.

U zdravih žena u premenopauzi koje su primale elinzanetant tijekom 21 dana, rezultati su pokazali promjene u koncentraciji spolnih hormona u plazmi (tj. smanjenja luteinizirajućeg hormona (LH) estradiola i progesterona, povezana s dozom) i produljenje menstrualnog ciklusa. Opažene promjene razine ženskih spolnih hormona u skladu su s očekivanim farmakološkim učincima elinzanetanta na hipotalamičke neurone koji luče kisseptin, neurokinin B i dinorfin.

U žena u postmenopauzi liječenih elinzanetantom uočeno je prolazno smanjenje razina luteinizirajućeg hormona (LH). Nisu opažene značajne promjene u razini estrogena, folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i testosterona u ovoj populaciji. Ti učinci nisu klinički značajni.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje umjerenog do teškog VMS-a povezanog s menopauzom (OASIS 1-3)

Djelotvornost i sigurnost elinzanetanta za liječenje umjerenog do teškog VMS-a povezanog s menopauzom ispitane su u 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana multicentrična ispitivanja faze III (OASIS 1, 2 i 3).

U ispitivanjima OASIS 1 i 2 ukupno 796 žena u postmenopauzi randomizirano je u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala elinzanetant od 120 mg i skupinu koja je primala placebo jedanput dnevno prije spavanja tijekom 12 tjedana, nakon čega je uslijedila primjena elinzanetanta tijekom 14 tjedana, čime je ukupno liječenje trajalo do 26 tjedana. U ispitivanja OASIS 1 i 2 bile su uključene žene koje su imale najmanje 50 umjerenih do teških VMS-a tjedno, uključujući VMS noću.

U ispitivanju OASIS 3 ukupno 628 žena u postmenopauzi randomizirano je u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala elinzanetant od 120 mg i skupinu koja je primala placebo jedanput dnevno prije spavanja tijekom 52 tjedna. Za uključivanje nije bio potreban minimalni broj VMS-a.

U ispitivanjima OASIS 1 i 2, sljedeći demografski podaci bolesnica bili su ravnomjerno raspodijeljeni između dvije ispitne skupine. Srednja vrijednost dobi žena bila je 54,6 godina (raspon 40 – 65 godina). Većina žena bile su bjelkinje (80,4 %); 17,1 % bile su crkinje ili Afroamerikanke; 0,5 % Azijke, a njih 8,5 % imalo je hispansku ili latinoameričku etničku pripadnost. Ispitivana populacija uključivala je žene u postmenopauzi sa spontanom amenorejom u ≥ 12 uzastopnih mjeseci (62,1 %), spontanom amenorejom / histerektomijom u ≥ 6 mjeseci s vrijednošću FSH > 40 IU/l (29,4 %) ili prethodnom jednostranom ili obostranom ooforektomijom (20,6 %). Od njih je 31,4 % prethodno primjenjivalo hormonsko nadomjesno liječenje (HNL).

Primarne mjere ishoda za djelotvornost u ispitivanjima OASIS 1 i 2 bile su srednja vrijednost promjene učestalosti umjerenog do teškog VMS-a od početne vrijednosti do 4. i 12. tjedna, uključujući dnevni i noćni VMS mjeren pomoću svakodnevno vođenog dnevnika o valunzima (engl. *hot flash diary*, HFDD).

U ispitivanjima OASIS 1 i 2 žene liječene elinzanetantom imale su statistički značajno smanjenje učestalosti umjerenog do teškog VMS-a od početne vrijednosti do 4. i 12. tjedna u usporedbi s placebom.

Rezultati promjene srednje vrijednosti učestalosti umjerenog do teškog VMS-a tijekom 24 sata u ispitivanjima OASIS 1 i 2 prikazani su u tablici 2.

Tablica 2: Srednja vrijednost promjene učestalosti umjerenog do teškog VMS-a od početne vrijednosti do 4. i 12. tjedna (OASIS 1 i 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Objedinjena ispitivanja (OASIS 1 i 2)	
Parametar	Elinzanetant 120 mg (N = 199)	Placebo (N = 197)	Elinzanetant 120 mg (N = 200)	Placebo (N = 200)	Elinzanetant 120 mg (N = 399)	Placebo (N = 397)
Za 24 sata						
Početna vrijednost						
Srednja vrijednost (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)
Promjena od početne vrijednosti do 4. tjedna						
LS srednja vrijednost (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)
Razlika LS srednje vrijednosti u odnosu na placebo (SE)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
95 % CI	-4,47; -2,10		-4,40; -1,68		-4,06; -2,16	
p-vrijednost ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna						
LS srednja vrijednost (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)
Razlika LS srednje vrijednosti u odnosu na placebo (SE)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
95 % CI	-4,81; -1,63		-4,60; -1,88		-4,26; -2,13	
p-vrijednost ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	

^a jednostrana p-vrijednost ($\alpha = 0,025$)

^b nominalna p-vrijednost

CI: interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); LS: srednja vrijednost najmanjih kvadrata procijenjena iz miješanog modela za analizu kovarijance ponovljenih mjerenja (engl. *least squares*); SD: standardna devijacija; SE: standardna pogreška (engl. *standard error*, SE)

U ispitivanjima OASIS 1 i 2 žene liječene elinzanetantom postigle su statistički značajne rezultate u usporedbi s placebom u ključnim sekundarnim mjerama ishoda:

- smanjenje učestalosti umjerenog do teškog VMS-a od početne vrijednosti do 1. tjedna
- smanjenje težine umjerenog do teškog VMS-a od početne vrijednosti do 4. i 12. tjedna
- poboljšanje ukupnog T-rezultata na upitniku PROMIS SD SF 8b (poremećaji spavanja) od početne vrijednosti do 12. tjedna

- poboljšanje ukupnog rezultata na upitniku o kvaliteti života povezanoj s menopauzom (engl. *menopause-related quality of life*, MENQOL) od početne vrijednosti do 12. tjedna.
- Rezultati iz ispitivanja OASIS 1 i 2 prikazani su u tablici 3.

Tablica 3: Ključne sekundarne mjere ishoda (OASIS 1 i 2)

Parametar	OASIS 1		OASIS 2		Objedinjena ispitivanja (OASIS 1 i 2)	
	Elinzanetant 120 mg (N = 199)	Placebo (N = 197)	Elinzanetant 120 mg (N = 200)	Placebo (N = 200)	Elinzanetant 120 mg (N = 399)	Placebo (N = 397)
Za 24 sata						
Učestalost VMS-a – početna vrijednost						
Srednja vrijednost (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)
Učestalost VMS-a – promjena od početne vrijednosti do 1. tjedna						
LS srednja vrijednost (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)
Razlika LS srednje vrijednosti u odnosu na placebo (SE)	-2,45 (0,46)		-1,66 (0,55)		-2,03 (0,37)	
95 % CI	-3,36; -1,55		-2,73; -0,58		-2,75; -1,31	
p-vrijednost ^a	< 0,0001		0,0013		< 0,0001 ^b	
Težina VMS-a – na početku						
Srednja vrijednost (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)
Težina VMS-a – promjena od početne vrijednosti do 4. tjedna						
LS srednja vrijednost (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)
Razlika LS srednje vrijednosti u odnosu na placebo (SE)	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,07)		-0,32 (0,05)	
95 % CI	-0,51; -0,26		-0,39; -0,11		-0,41; -0,22	
p-vrijednost ^a	< 0,0001		0,0002		< 0,0001 ^b	
Težina VMS-a – promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna						
LS srednja vrijednost (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)
Razlika LS srednje vrijednosti u odnosu na placebo (SE)	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,06)	
95 % CI	-0,64; -0,31		-0,56; -0,20		-0,55; -0,30	
p-vrijednost ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Za 7 dana						
PROMIS SD SF 8b, ukupni T-rezultat – početna vrijednost						
Srednja vrijednost (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, ukupni T-rezultat – promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna						
LS srednja vrijednost (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)
Razlika LS srednje vrijednosti u odnosu na placebo (SE)	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
95 % CI	-7,18; -3,98		-5,77; -2,86		-6,02; -3,85	
p-vrijednost ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
MENQOL ukupni rezultat – početna vrijednost						
Srednja vrijednost (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 ukupni rezultat - promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna						
LS srednja vrijednost (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)
Razlika LS srednje vrijednosti u odnosu na placebo (SE)	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
95 % CI	-0,64; -0,20		-0,53; -0,07		-0,52; -0,20	
p-vrijednost ^a	< 0,0001		0,0059		< 0,0001 ^b	

^a jednostrana p-vrijednost ($\alpha=0.025$)

^b nominalna p-vrijednost

^c zabilježeno na ljestvici od 1 (blago) do 3 (teško); podaci iz *post-hoc* analize za umjerene do teške VMS

CI: interval pouzdanosti; LS: srednja vrijednost najmanjih kvadrata procijenjena iz miješanog modela za analizu kovarijance ponovljenih mjerenja; MENQOL: kvaliteta života specifična za menopauzu (engl.

menopause-specific quality of life); PROMIS SD SF 8b: sustav informacija o mjerenju ishoda koje prijavljuju bolesnici– kratki obrazac 8b za poremećaje spavanja (engl. *patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b*); SD: standardna devijacija; SE: standardna pogreška

Liječenje umjerenog do teškog VMS-a uzrokovanog adjuvantnom endokrinom terapijom (OASIS 4)
Djelotvornost i sigurnost elinzanetanta u liječenju umjerenog do teškog VMS-a uzrokovanog adjuvantnom endokrinom terapijom ispitane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom multicentričnom ispitivanju faze III (OASIS 4) u žena s rakom dojke ili visokim rizikom za razvoj raka dojke pozitivnog na hormonski receptor. Ukupno su randomizirane 474 žene u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala elinzanetant od 120 mg i skupinu koja je primala placebo jedanput dnevno prije spavanja tijekom 12 tjedana, nakon čega je uslijedila primjena elinzanetanta tijekom 40 tjedana, čime je ukupno liječenje trajalo do 52. tjedna. Od toga su 473 žene imale rak dojke u anamnezi, a 1 je žena imala visoki rizik od nastanka raka dojke. U ispitivanje OASIS 4 bile su uključene žene koje su imale najmanje 35 umjerenih do teških VMS-a tjedno, uključujući VMS noću. Sve su žene istodobno primale adjuvantnu endokrinu terapiju tamoksifenom (55,4%) ili inhibitorima aromataze (44,6%, npr. anastrozolom), uz primjenu i bez primjene analoga GnRH-a.

Demografski podaci uglavnom su bili ravnomjerno raspodijeljeni između dvije ispitivane skupine. Srednja vrijednost dobi žena bila je 51,0 godina (raspon 28 – 70 godina), pri čemu je 18 žena (3,8 %) imalo 65 ili više godina. Većina žena bile su bjelkinje (88,2 %); 1,5 % bile su crkinje ili Afroamerikanke; 0,4 % Azijke, a njih 2,5 % imalo je hispansku ili latinoameričku etničku pripadnost. Ispitivana populacija uključivala je žene s prethodnom histerektomijom (12,4 %) ili prethodnom jednostranom/obostranom ooforektomijom (12,2 %).

Od 474 žene, njih 321 (67,7 %) bilo je u kategoriji žena koje nisu u reproduktivnoj dobi, a njih 153 (32,3 %) u kategoriji žena reproduktivne dobi. U žena kategoriziranih kao žene reproduktivne dobi bila je obavezna primjena visokoučinkovite metode kontracepcije.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su srednja vrijednost promjene učestalosti umjerenog do teškog VMS-a od početne vrijednosti do 4. i 12. tjedna, uključujući dnevni i noćni VMS mjereno pomoću HFDD-a.

U ispitivanju OASIS 4 žene liječene elinzanetantom imale su statistički značajno smanjenje učestalosti umjerenog do teškog VMS-a od početne vrijednosti do 4. i 12. tjedna u usporedbi s placebo, uz stabilan učinak do 50. tjedna. Rezultati promjene srednje vrijednosti učestalosti umjerenog do teškog VMS-a tijekom 24 sata u ispitivanju OASIS 4 prikazani su u tablici 4.

Tablica 4: Srednja vrijednost promjene učestalosti umjerenog do teškog VMS-a od početne vrijednosti do 4. i 12. tjedna (OASIS 4)

Parametar	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (N = 316)	Placebo (N = 158)
Za 24 sata		
Početna vrijednost		
Srednja vrijednosti (SD)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Promjena od početne vrijednosti do 4. tjedna		
LS srednja vrijednost (SE)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
Razlika srednje vrijednosti LS u odnosu na placebo (SE)	-3,48 (0,44)	
95 % CI	-4,35; -2,61	
p-vrijednost ^a	< 0,0001	
Promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna		
LS srednja vrijednost (SE)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
Razlika srednje vrijednosti LS u odnosu na placebo (SE)	-3,38 (0,43)	
95 % CI	-4,21; -2,54	
p-vrijednost ^a	< 0,0001	

^a jednostrana p-vrijednost ($\alpha = 0,025$)

CI: interval pouzdanosti; LS: srednja vrijednost najmanjih kvadrata procijenjena iz miješanog modela za analizu kovarijance ponovljenih mjerenja; SD: standardna devijacija; SE: standardna pogreška

U ispitivanju OASIS 4 žene liječene elinzanetantom imale su statistički značajne rezultate u usporedbi s placebo u ključnim sekundarnim mjerama ishoda:

- poboljšanje ukupnog T-rezultata na upitniku PROMIS SD SF 8b (poremećaji spavanja) od početne vrijednosti do 12. tjedna
- poboljšanje ukupnog rezultata na upitniku o kvaliteti života povezanoj s menopauzom (engl. *menopause-related quality of life*, MENQOL) od početne vrijednosti do 12. tjedna.

Odgovarajući rezultati iz ispitivanja OASIS 4 bili su usporedivi s rezultatima dobivenim u bolesnica s umjerenim do teškim VMS-om povezanim s menopauzom (OASIS 1 i 2). Rezultati ključnih sekundarnih mjera ishoda iz ispitivanja OASIS 4 prikazani su u tablici 5.

Tablica 5: Ključne sekundarne mjere ishoda (OASIS 4)

Parametar	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (N = 316)	Placebo (N = 158)
Za 7 dana		
PROMIS SD SF 8b, ukupni T-rezultat – početna vrijednost		
Srednja vrijednost (SD)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
PROMIS SD SF 8b, ukupni T-rezultat – promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna		
LS srednja vrijednost (SE)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
Razlika srednje vrijednosti LS u odnosu na placebo (SE)	-6,12 (0,70)	
95 % CI	-7,49; -4,75	
p-vrijednost ^a	< 0,0001	
MENQOL ukupni rezultat - početna vrijednost		
srednja vrijednost (SD)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
MENQOL ukupni rezultat - promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna		
LS srednja vrijednost (SE)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
Razlika srednje vrijednosti LS u odnosu na placebo (SE)	-0,68 (0,10)	
95 % CI	-0,88; -0,48	
p-vrijednost ^a	< 0,0001	

^a jednostrana p-vrijednost ($\alpha=0.025$)

CI: interval pouzdanosti; LS: srednja vrijednost najmanjih kvadrata procijenjena iz miješanog modela za analizu kovarijance ponovljenih mjerenja; MENQOL: kvaliteta života specifična za menopauzu (engl. *menopause-specific quality of life*); PROMIS SD SF 8b: sustav informacija o mjerenju ishoda koje prijavljuju bolesnici – kratki obrazac 8b za poremećaje spavanja (engl. *patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b*); SD: standardna devijacija; SE: standardna pogreška

Sigurnost za endometriju

Sigurnost primjene elinzanetanta za endometriju bila je primarno ocijenjena transvaginalnim ultrazvukom i 142 biopsije endometrija prikupljene nakon 52 tjedna liječenja elinzanetantom u kliničkom ispitivanju OASIS 3. Transvaginalni ultrazvuk nije otkrio povećanu debljinu endometrija. Među uzorcima biopsije endometrija nije bilo slučajeva hiperplazije ili zloćudnih bolesti endometrija.

Sigurnost za dojke

U kliničkom ispitivanju OASIS 4 do 52. tjedna, prijavljena stopa recidiva raka dojke bila je 0,4 % kod bolesnica koje su koristile tamoksifen i 1,9 % kod bolesnica koje su koristile inhibitore aromataze u usporedbi s 3,4 %, odnosno 2,1 % u objavljenoj literaturi.

Sigurnost za kosti

Sigurnost primjene elinzanetanta za kosti bila je ocijenjena mjerenjem mineralne gustoće kosti (engl. *bone mineral density*, BMD) u 343/628 žena u kliničkom ispitivanju OASIS 3. Nakon 52 tjedna liječenja, opažena srednja vrijednost postotne promjene od početne vrijednosti BMD-a uz elinzanetant bila je usporediva s onom uz placebo te je bila unutar očekivanih promjena povezanih s dobi na godišnjoj razini.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lynkuet u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje umjerenog do teškog VMS-a povezanog s menopauzom ili uzrokovanog adjuvantnom endokrinom terapijom povezanom s rakom dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Meke želatinske kapsule elinzanetanta pokazuju dozi proporcionalno povećanje C_{max} u rasponu doza od 25 mg do 600 mg. AUC se povećava proporcionalno dozi u rasponu doza od 25 mg do 120 mg i više od proporcionalnog dozi u rasponu doza od 160 mg do 600 mg.

Koncentracije elinzanetanta u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignute su nakon 5 – 7 dana svakodnevnog doziranja, uz akumulaciju manju od dvostruke.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost elinzanetanta je 52 %.

Primjena 120 mg elinzanetanta s hranom smanjuje C_{max} za 60-70% i $AUC_{(0,24)}$ za 20-40%, ali nije uočen učinak na AUC. T_{max} se pomaknuo s 1-1,5 sati natašte na 3-4 sata nakon uzimanja hrane. Ne očekuje se da će učinak hrane biti klinički značajan za djelotvornost. Lijek Lynkuet se može primjenjivati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Elinzanetant se veže za proteine plazme u visokom postotku (> 99 %) i pod utjecajem je cirkadijanih promjena. Omjer koncentracije u krvi i plazmi je između 0,6 i 0,7. Srednja vrijednost volumena distribucije nakon intravenske primjene u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) elinzanetanta iznosi 137 l, što upućuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju. Izloženost elinzanetantu u ljudskom mozgu dokazana je kliničkim ispitivanjima pomoću pozitronske emisijske tomografije (PET).

Biotransformacija

Elinzanetant se primarno metabolizira putem enzima CYP3A4 pri čemu nastaju 3 djelatna metabolita (M30/34 [13,7 %], M27 [7,6 %], M18/21 [4,9 %]). Elinzanetant u manjem opsegu metaboliziraju i enzimi CYP3A5 i UGT. Aktivni metaboliti imaju sličnu potentnost za ljudske receptore NK-1 i NK-3 u usporedbi s elinzanetantom te pridonose farmakološkom učinku < 50 %. Omjer ovih metabolita i ishodišnog spoja u plazmi iznosi približno 0,39.

Eliminacija

Elinzanetant se uglavnom eliminira putem metabolizma. Klirens elinzanetanta nakon jednokratne intravenske doze je 8,77 l/h. Nakon peroralne primjene elinzanetanta, približno 90 % doze izlučuje se fecesom (uglavnom u obliku metabolita), a manje od 1 % mokraćom. Poluvijek elinzanetanta iznosi približno 45 sati u žena s VMS-om nakon višestrukih doza te 11,2 do 33,8 sati kod zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne doze.

Transporter

U *in vitro* uvjetima, elinzanetant je supstrat transportnog proteina P-glikoproteina (P-gp). Ne očekuje se klinički relevantna interakcija s inhibitorima i induktorima P-gp-a zbog velike propusnosti membrana za elinzanetant i njegove glavne eliminacije putem metabolizma.

Oštećenje funkcije jetre

U kliničkom ispitivanju farmakokinetike, nakon primjene višekratne doze od 120 mg elinzanetanta u bolesnica s blagim (Child-Pugh stadij A) kroničnim oštećenjem funkcije jetre, srednja vrijednost $C_{\max}$ elinzanetanta povećala se 1,2 puta, a $AUC_{(0-24)}$ 1,5 puta u odnosu na one u zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom jetre. U bolesnica s umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre, srednje vrijednosti $C_{\max}$ i $AUC_{(0-24)}$ elinzanetanta povećale su se 2,3 puta.

Elinzanetant nije ispitan u bolesnica s teškim (Child-Pugh stadij C) kroničnim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

U kliničkom ispitivanju farmakokinetike, nakon primjene jednokratne doze od 120 mg elinzanetanta u bolesnica s umjerenim (eGFR 30 - 59 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega, srednja vrijednost $C_{\max, \text{unbound}}$ elinzanetanta povećala se 2,3 puta, a AUC_{unbound} 2,2 puta. U bolesnica s teškim (eGFR manji od 30 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega, srednje vrijednosti $C_{\max, \text{unbound}}$ i AUC_{unbound} elinzanetanta povećale su se 1,9 puta.

Elinzanetant nije ispitan u bolesnica s bolešću bubrega u završnom stadiju (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Utjecaji dobi, rase i tjelesne težine

Nema klinički relevantnih učinaka dobi (22 do 75 godina), rase (bjelkinje, crkinje ili Afroamerikanke, Azijke) i tjelesne težine (45 do 129 kg) na farmakokinetiku elinzanetanta.

Potencijal inhibicije i indukcije enzima i transportera

In vitro ispitivanja pokazala su da je elinzanetant pri maksimalnim intestinalnim koncentracijama inhibitor enzima CYP3A4 i transportera P-glikoproteina (P-gp) i BCRP-a (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Pri maksimalnim koncentracijama u portalnoj veni, elinzanetant je inhibitor OATP1B1 i 1B3. Pri maksimalnim sistemskim koncentracijama, elinzanetant je izravni i vremenski ovisni inhibitor enzima CYP3A4 i inhibitor transportera P-gp-a, BCRP-a, OATP1B3 i MATE1. Elinzanetant nije induktor AhR-a, CAR-a ili PXR-a pri klinički relevantnim koncentracijama.

Provedena su klinička ispitivanja koja su istraživala potencijal elinzanetanta za inhibiciju enzima CYP3A4 (jednokratna i ponovljena doza elinzanetanta) i transportera P-gp-a (dabigatraneteksilat) te BCRP-a, OATP1B1 i 1B3 (rosuvastatin). Elinzanetant je slab inhibitor enzima CYP3A4 pri korištenju midazolama kao indeksnog supstrata ($C_{\max}$ se povećao 1,1 do 1,5 puta, a AUC se povećao 1,4 do 1,8 puta). Elinzanetant nije utjecao na farmakokinetiku dabigatraneteksilata koji je korišten kao referentni supstrat za P-gp. Elinzanetant je povećao farmakokinetiku rosuvastatina (supstrat za BCRP, OATP1B1 i 1B3) od 1,2 do 1,3 puta.

Nije provedeno posebno kliničko ispitivanje interakcije lijekova za protein MATE1. Međutim, u kliničkom ispitivanju nije uočen učinak na klirens kreatinina pri supratapijskim dozama od 600 mg. Sveukupno, to ukazuje da uočeni potencijal interakcije *in vitro* nije klinički relevantan.

U ispitivanju OASIS 4 prikupljeni su rijetki uzorci krvi i ispitane su koncentracije tamoksifena i njegovih metabolita (N-desmetiltamoksifen, 4-hidroksitamoksifen i endoksifen). Nije uočen učinak na koncentracije tamoksifena i njegovih metabolita u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže pri istodobnoj primjeni s elinzanetantom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, fototoksičnosti, genotoksičnosti i potencijala za zlouporabu.

Sistemska toksičnost

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedena su na štakorima i *cynomolgus* (makaki) majmunima.

Kod ženki štakora, svakodnevna primjena elinzanetanta tijekom 4 tjedna u dozama koje odgovaraju 40 puta većem AUC₍₀₋₂₄₎ od onog pri terapijskoj dozi za ljude pokazala je mucifikaciju vaginalnog epitela, atrofiju maternice i perzistentna *corpora lutea*.

U jednom 13-tjednom ispitivanju na štakorima s doziranjem dvaput dnevno, svakodnevna primjena elinzanetanta u dozama koje odgovaraju 4 puta (mužjaci) ili 7 puta (ženke) većem AUC-u₍₀₋₂₄₎ od onog pri terapijskoj dozi za ljude dovela je do nevoljnih mišićnih kontrakcija od 24. dana kod 10/88 životinja, koje su kasnije također imale konvulzije počevši od 34. dana. U istom ispitivanju pokazalo se da svakodnevna primjena elinzanetanta u dozama koje odgovaraju 16 ili više puta većem AUC₍₀₋₂₄₎ od onog pri terapijskoj dozi za ljude dovodi do degeneracije i nekroze skeletnih mišića. Konvulzije su također bile uočene tijekom 2-godišnjeg ispitivanja na štakorima pri dozama koje odgovaraju 20 ili više puta većem AUC₍₀₋₂₄₎ od onog pri terapijskoj dozi za ljude.

Kod *cynomolgus* (makaki) majmuna, svakodnevna primjena elinzanetanta tijekom 39 tjedana s doziranjem dvaput na dan u dozama jednakim ili većim od 60 mg/kg na dan pokazala je smanjenu cikličku aktivnost jajnika. U istom je ispitivanju primjena elinzanetanta u dozi od 80 mg/kg na dan dovela do proljeva. Proljev nije bio opažen pri nižoj dozi od 60 mg/kg na dan unatoč 1,8 puta većoj sistemske izloženosti.

Embriotoksičnost / teratogenost / reproduktivna toksičnost

U embriofetalnim razvojnim ispitivanjima elinzanetanta na štakorima te kunićima nije bilo dokaza embriofetalne toksičnosti pri dozama koje su dovele do izloženosti 16 puta, odnosno 1 puta veće od AUC₍₀₋₂₄₎ pri terapijskoj dozi za ljude.

U ispitivanjima plodnosti ženki štakora i ranog embrionalnog razvoja primijećeni su povećani postotak preimplantacijskog i postimplantacijskog gubitka embrija, što je rezultiralo smanjenom veličinom legla i manje tjelesne težine fetusa pri dozi koja je dovela do 16 puta većeg AUC₍₀₋₂₄₎ od onog pri terapijskoj dozi za ljude. Ovi učinci nisu bili uočeni nakon doziranja koje je dovelo do 4 puta većeg AUC₍₀₋₂₄₎ od onog pri terapijskoj dozi za ljude.

U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima, ženke generacije F0 imale su postimplantacijski gubitak, produljeno trajanje gestacije, odgođeni okot i distociju, kao i manju tjelesnu težinu mladunčadi pri dozama koje su dovele do 23 puta većeg AUC₍₀₋₂₄₎ od onog pri ljudskoj terapijskoj dozi (granica sigurnosti 6,7 puta vrijednosti NOAEL). Povećani gubitak ukupnog legla i odgovarajuće smanjenje vijabilnosti mladunčadi 5. postnatalnog dana bilo je uočeno u rasponu terapijske izloženosti u ljudi.

Nakon primjene radioaktivno obilježenog elinzanetanta ženkama štakora u laktaciji, približno 6 % doze elinzanetanta izlučeno je mlijekom.

U ženki štakora opaženo je smanjenje proizvodnje mlijeka pri klinički relevantnim dozama.

Kancerogenost

Tijekom 2-godišnjeg ispitivanja kancerogenosti elinzanetanta na štakorima zabilježeno je povećanje neoplazmi maternice i limfoma. Nalazi su zabilježeni pri dozi najmanje 29 puta većoj od ukupnog AUC₍₀₋₂₄₎ pri terapijskoj dozi za ljude pa se stoga ne smatraju klinički relevantnima. Ovi učinci nisu bili opaženi pri dozi koja je odgovarala 7-strukom ukupnom AUC₍₀₋₂₄₎ kakav nastaje pri terapijskoj dozi za ljude. Povećana incidencija neoplazmi maternice kod starijih ženki štakora koje prolaze reproduktivnu senescenciju s izraženim smanjenjem tjelesne težine podsjeća na učinke opažene u ispitivanjima ograničenja prehrane kod štakora i kronične, lijekovima izazvane hipoprolaktinemije, što je način djelovanja specifičan za štakore i nije relevantan za ljude.

Nisu opažene neoplazme povezane s lijekom do najviše doze od trostrukog (mužjaci) ili dvostrukog (ženke) $AUC_{(0-24)}$ pri terapijskoj dozi za ljude tijekom 26-tjednog ispitivanja kancerogenosti elinzanetanta na transgeničnim miševima.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da elinzanetant može predstavljati rizik za vodeni okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Punjenje kapsule

sav-rac- α -tokoferol (E 307)
makrogolglicerolkaprilokaprat
glicerolkaprilokaprat
glicerolmonooleat (E 471)
polisorbat 80 (E 433)

Ovojnica kapsule

želatina
mješavina sorbitola, tekućeg, djelomično dehidratiranog (E 420) i glicerola (E 422)
željezov oksid, crveni (E 172)
željezov oksid, žuti (E 172)
trigliceridi, srednje duljine lanca
otopina fosfatidilkolina 53 % u trigliceridima srednje duljine lanca
titanijev dioksid (E 171)

Tinta za označavanje

makrogol 400 (E 1521)
polivinilacetatftalat
propilenglikol (E 1520)
titanijev dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE-aluminij/PET/papirnati blister koji sadrži 12 mekih kapsula (6×2 u obliku jediničnih doza).

Jedno pakiranje sadrži 24 ili 60 mekih kapsula.
Jedno višestruko pakiranje sadrži 180 (3 pakiranja po 60) mekih kapsula.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3). Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1991/001 - Lynkuet 60 mg - 24 meke kapsule
EU/1/25/1991/002 - Lynkuet 60 mg - 60 mekih kapsula
EU/1/25/1991/003 - Lynkuet 60 mg - 180 mekih kapsula

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA - VIŠESTRUKO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Lynkuet 60 mg meke kapsule
elinzanetant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 60 mg elinzanetanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meka kapsula (kapsula)

Višestruko pakiranje: 180 (3 pakiranja po 60) mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kapsule nemojte rezati, žvakati ili drobiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1991/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lynkuet

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA – MEĐUPAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Lynkuet 60 mg meke kapsule
elinzanetant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 60 mg elinzanetanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meka kapsula (kapsula)

Dio 3-mjesečnog pakiranja, sadrži 60 mekih kapsula. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kapsule nemojte rezati, žvakati ili drobiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/25/1991/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Lynkuet

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Lynkuet 60 mg meke kapsule
elinzanetant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 60 mg elinzanetanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meka kapsula (kapsula)

24 meke kapsule
60 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kapsule nemojte rezati, žvakati ili drobiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lynkuet

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNOM DOZOM

1. NAZIV LIJEKA

Lynkuet 60 mg kapsule
elinzanetant

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lynkuet 60 mg meke kapsule elinzanetant

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lynkuet i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lynkuet
3. Kako uzimati Lynkuet
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lynkuet
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lynkuet i za što se koristi

Lynkuet sadrži djelatnu tvar elinzanetant. Lynkuet je nehormonski lijek.

Koristi se za liječenje **umjerenih do teških vazomotornih simptoma:**

- povezanih s menopauzom
 - uzrokovanih takozvanom adjuvantnom endokrinom terapijom za rak dojke.
- To su antihormonski lijekovi (poput tamoksifena ili anastrozola) koji sprječavaju povratak raka nakon antitumorskog liječenja.

Vazomotorni simptomi su iznenadni osjećaji topline ili intenzivne vrućine, uglavnom u licu, vratu i prsima te znojenje danju ili noću, poznati kao valunzi ili noćno znojenje.

Kako Lynkuet djeluje

Djelatna tvar u lijeku Lynkuet, elinzanetant, djeluje tako što blokira aktivnost određenih živčanih stanica u mozgu (takozvanih kipeptin/neurokinin B/dinorfin neurona) koje su uključene u regulaciju tjelesne temperature i spavanja. Blokirajući te živčane stanice, lijek Lynkuet pomaže kontrolirati valunge i noćna znojenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lynkuet

Nemojte uzimati lijek Lynkuet

- ako ste alergični na elinzanetant ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Lynkuet ako

- uzimate određene lijekove koji sprječavaju normalan rad jetrenog enzima CYP3A4. Zbog tih lijekova, lijek Lynkuet može dulje ostati u Vašem tijelu, što može povećati rizik od nuspojava. Primjeri takvih lijekova jesu oni koji se koriste za liječenje infekcija, kao što su itraconazol, klaritromicin, ritonavir, kobicistat, ili lijekovi za liječenje raka dojke, kao što je ribociklib.
- uzimate hormonsku nadomjesnu terapiju estrogenima (lijekove koji se koriste za liječenje simptoma nedostatka estrogena).

Ako niste sigurni uzimate li te lijekove, obratite se svom liječniku.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Lynkuet

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove dobivene na recept ili bez recepta te proizvode u slobodnoj prodaji poput vitamina, dodataka prehrani ili biljnih lijekova.

Određeni lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Lynkuet ili lijek Lynkuet može utjecati na djelovanje tih lijekova. To mogu biti lijekovi za:

- liječenje gljivičnih ili bakterijskih infekcija, kao što su itraconazol, klaritromicin, eritromicin, ciprofloksacin, flukonazol
- liječenje HIV infekcija, kao što su ritonavir, kobicistat
- liječenje raka dojke, kao što je ribociklib
- liječenje visokog krvnog tlaka, boli u prsnom košu i brzih srčanih otkucaja, kao što je verapamil
- sprječavanje odbacivanja organa nakon transplantacije, kao što su ciklosporin, takrolimus
- liječenje dugotrajne boli, kao što je fentanil

Lynkuet s hranom i pićem

Nemojte jesti grejp niti piti sok od grejpa dok uzimate ovaj lijek. To je zato što grejp sprječava pravilan rad enzima CYP3A4 i može uzrokovati dulje zadržavanje lijeka Lynkuet u tijelu. To može povećati rizik od nuspojava.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni ili ako mislite da biste mogli biti trudni.

Ako možete zatrudnjeti, Vi ili Vaš partner morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije kako biste spriječili trudnoću dok uzimate ovaj lijek. Pitajte svog liječnika o najboljoj metodi kontracepcije za Vas.

Ako zatrudnite dok uzimate ovaj lijek, prestanite ga uzimati i obratite se svom liječniku.

Ako dojite ili planirate dojit, upitajte svog liječnika za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako se osjećate umorno ili pospano dok uzimate ovaj lijek, budite posebno oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

Lynkuet sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 71 mg sorbitola u jednoj kapsuli. Sorbitol je izvor fruktoze. Sorbitol može promijeniti učinkovitost drugih lijekova koji se uzimaju kroz usta, ako ih uzimate istodobno.

3. Kako uzimati Lynkuet

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Morate uzeti jednu dozu (2 kapsule) ovoga lijeka svakog dana prije spavanja.

Obratite se svom liječniku ako

- uzimate ovaj lijek zajedno s drugim lijekovima
- imate problema s bubrezima

Liječnik će Vam možda smanjiti dnevnu dozu na samo 1 kapsulu svakog dana prije spavanja.

Kapsulu(e) progutajte cijelu(e) s čašom vode. Nemojte rezati, žvakati niti drobiti kapsulu(e) zbog njezina(njihova) uljnog sadržaja.

Ako uzmete više lijeka Lynkuet nego što ste trebali

Uzimanje previše lijeka Lynkuet može povećati vjerojatnost nastanka ili težinu nuspojava. Ako ste uzeli previše ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Lynkuet

Ako ste propustili dozu prije spavanja, uzmite sljedeću dozu kako je planirano idućeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Lynkuet

Nemojte prestati uzimati lijek Lynkuet osim ako Vam je to rekao liječnik. Ako želite prestati uzimati ovaj lijek prije završetka liječenja, prvo se obratite svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U bolesnica s umjerenim do teškim vazomotornim simptomima povezanim s menopauzom zabilježene su sljedeće nuspojave:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bol u trbuhu
- proljev
- omaglica
- umor
- glavobolja
- spazmi mišića
- osip kože
- pospanost

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povećanje razina određenih jetrenih enzima (ALT ili AST)
- povećana osjetljivost kože na sunce

U bolesnica s umjerenim do teškim vazomotornim simptomima uzrokovanim adjuvantnom endokrinom terapijom zabilježene su sljedeće nuspojave:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- umor

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- depresija, depresivno raspoloženje
- proljev
- povećanje razina određenih jetrenih enzima (ALT)
- omaglica
- gubitak kose
- spazmi mišića

- pospanost
- osjećaj vrtnje

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povećanje razina određenih jetrenih enzima (AST)
- povećana osjetljivost kože na sunce

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lynkuet

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na svakom blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lynkuet sadrži

- Djelatna tvar je elinzanetant. Jedna meka kapsula sadrži 60 mg elinzanetanta.
- Drugi sastojci su sav-rac- α -tokoferol (E 307), makrogolglicerolkaprilokaprat, želatina, glicerolkaprilokaprat, glicerolmonooleat (E 471), željezov oksid, crveni (E 172), željezov oksid, žuti (E 172), makrogol 400 (E 1521), trigliceridi srednje duljine lanca, mješavina djelomično dehidratiranog tekućeg sorbitola (E 420) i glicerola (E 422), otopina fosfatidilkolina 53 % u trigliceridima srednje duljine lanca, polisorbitat 80 (E 433), polivinilacetatftalat, propilenglikol (E 1520), titanijev dioksid (E 171).

Za više informacija pogledajte „Lynkuet sadrži sorbitol“ u dijelu 2.

Kako Lynkuet izgleda i sadržaj pakiranja

Meke kapsule (kapsule) su neprozirne, crvene i duguljaste. Označene su oznakom „EZN60“ otisnutom bijelom bojom.

Dostupne su u PVC/PCTFE-aluminij/PET/papirnatim blisterima u kutijama od 24 ili 60 ili kao višestruko pakiranje sa 180 (3 pakiranja po 60) mekih kapsula. Jedan blister sadrži 6 × 2 kapsule kao jediničnu dozu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač

Catalent Germany Eberbach GmbH

Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer-Hungária Kft.
Tel.: +36 1 487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.