

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lynkuet 60 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 60 mg di elinzanetant.

Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula molle contiene 71 mg di sorbitolo (E 420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle (capsula)

Oblunga, di colore rosso opaco, di circa 24 mm di lunghezza e 11 mm di diametro, con impressa la scritta "EZN60" in inchiostro bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lynkuet è indicato per il trattamento dei sintomi vasomotori (*vasomotor symptoms*, VMS) da moderati a severi:

- associati alla menopausa (vedere paragrafo 5.1);
- causati dalla terapia endocrina adiuvante (*adjuvant endocrine therapy*, AET) correlata al cancro della mammella (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose giornaliera raccomandata è di 120 mg di elinzanetant (due capsule da 60 mg), da assumere al momento di coricarsi.

I benefici del trattamento sintomatico devono essere valutati periodicamente (ad es. durante il *follow-up* oncologico o di routine) poiché la necessità del trattamento può variare su base individuale o nel corso del tempo.

Somministrazione concomitante con inibitori moderati del CYP3A4

La dose giornaliera raccomandata in caso di uso concomitante di inibitori moderati del CYP3A4 è di 60 mg di elinzanetant (una capsula da 60 mg), da assumere al momento di coricarsi (vedere paragrafo 4.5). Interrotta l'assunzione dell'inibitore moderato (dopo 3-5 emivite dell'inibitore), elinzanetant deve essere assunto alla dose abituale di 120 mg una volta al giorno.

Dose dimenticata

Se viene dimenticata una dose, la dose successiva deve essere assunta come previsto il giorno seguente.

I pazienti non devono assumere 2 dosi nello stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di elinzanetant nelle donne di età superiore a 65 anni non sono state determinate. Per questa popolazione non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose.

Compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica cronica lieve (Child-Pugh A) non è necessaria alcuna modifica della dose.

Elinzanetant non è raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione epatica cronica moderata (Child-Pugh B) o severa (Child-Pugh C) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Per pazienti con compromissione renale da moderata a severa ($\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) la dose giornaliera raccomandata è di 60 mg (una capsula da 60 mg) di elinzanetant al momento di coricarsi (vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata ($\text{eGFR} 60\text{-}89 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) non è necessaria alcuna modifica della dose.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di elinzanetant nella popolazione pediatrica per l'indicazione di VMS da moderati a severi associati alla menopausa o causati dall'AET.

Modo di somministrazione

Lynkuet è per uso orale.

Le capsule devono essere assunte per via orale una volta al giorno al momento di coricarsi.

Le capsule devono essere deglutite intere con dell'acqua e non devono essere tagliate, masticate o frantumate, poiché contengono una soluzione oleosa.

Le capsule possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2), ma non devono essere assunte con pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza nota o sospetta (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso concomitante con altri medicinali

Gli inibitori dell'isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) possono ridurre la *clearance* di elinzanetant, determinando così un aumento dell'esposizione. L'uso concomitante di elinzanetant e inibitori forti del CYP3A4 non è raccomandato. Per l'uso concomitante con inibitori moderati del CYP3A4 ridurre la dose di elinzanetant (vedere paragrafo 4.5).

Elinzanetant in associazione ad altri trattamenti per il cancro della mammella

L'uso di elinzanetant è stato valutato in associazione a un'AET a base di inibitori dell'aromatasi o tamoxifene, con o senza agonisti del GnRH. La decisione di somministrare elinzanetant a donne in trattamento con medicinali diversi da quelli valutati nel corso degli studi clinici deve basarsi su una considerazione individuale del rapporto beneficio/rischio.

Uso concomitante della terapia ormonale sostitutiva (TOS) a base di estrogeni per il trattamento dei VMS associati alla menopausa

L'uso concomitante di elinzanetant e della TOS a base di estrogeni non è stato studiato, pertanto l'uso concomitante non è raccomandato. Le preparazioni vaginali topiche possono essere usate.

Eccipiente con effetti noti

Sorbitolo

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere preso in considerazione. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali su elinzanetant

Elinzanetant è metabolizzato dal CYP3A4 ed è un substrato per la proteina trasportatrice P-glicoproteina (P-gp).

Inibitori del CYP3A4 (sostanze che aumentano l'esposizione a elinzanetant)

La co-somministrazione di dosi giornaliere multiple (200 mg) di itraconazolo, un inibitore forte del CYP3A4 e del P-gp, e di elinzanetant 120 mg ha determinato un aumento della C_{max} di circa 3,3 volte ed un aumento tra 4,6 e 6,3 volte dell'area sotto la curva (AUC) di elinzanetant.

Le simulazioni che usano modelli di farmacocinetica su base fisiologica (PBPK) dopo co-somministrazione di 120 mg di elinzanetant con eritromicina, un inibitore moderato del CYP3A4, indicano un aumento di 3 volte dell'AUC e di 2 volte della C_{max} di elinzanetant. Le simulazioni PBPK dopo co-somministrazione di 60 mg di elinzanetant con eritromicina, un inibitore moderato del CYP3A4, indicano un aumento di 1,4 volte dell'AUC e nessun aumento della C_{max} di elinzanetant rispetto a 120 mg di elinzanetant in monoterapia. Le simulazioni PBPK dopo co-somministrazione di 120 mg di elinzanetant con cimetidina, un inibitore debole del CYP3A4, indicano un aumento di 1,5 volte dell'AUC e di 1,3 volte della C_{max} di elinzanetant.

Elinzanetant non deve essere usato insieme a inibitori forti del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, claritromicina, ritonavir, cobicistat o ribociclib) (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di elinzanetant e (succo di) pompelmo non è raccomandato.

In caso di uso concomitante con inibitori moderati del CYP3A4 (ad es. eritromicina, ciprofloxacina, fluconazolo, verapamil), la dose giornaliera di elinzanetant è di 60 mg (vedere paragrafo 4.2).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per gli inibitori deboli del CYP3A4.

Effetto di elinzanetant su altri medicinali

Elinzanetant è un inibitore debole del CYP3A4. La co-somministrazione di midazolam, un substrato sensibile al CYP3A4, e di dosi giornaliere multiple di elinzanetant 120 mg ha determinato un aumento di 1,5 volte della C_{max} e di 1,8 volte dell'AUC di midazolam.

È necessaria cautela quando elinzanetant è co-somministrato con substrati sensibili al CYP3A4 aventi una finestra terapeutica ristretta (ad es. ciclosporina, fentanil o tacrolimus). È necessario seguire le raccomandazioni riportate nelle informazioni sul prodotto di detti substrati del CYP3A4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Lynkuet è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Se si verifica una gravidanza durante il trattamento con Lynkuet, il trattamento deve essere interrotto.

Non esistono, o sono limitati, i dati relativi all'uso di elinzanetant in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento. Per questa popolazione sono raccomandati contraccettivi non ormonali.

Allattamento

Non è noto se elinzanetant/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di elinzanetant/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Lynkuet tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non vi sono dati nell'essere umano relativi all'effetto di elinzanetant sulla fertilità.

Nello studio sulla fertilità in femmine di ratto, elinzanetant non ha influito sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Elinzanetant altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Sonnolenza e stanchezza sono potenziali reazioni avverse a elinzanetant. Per questo motivo, alle pazienti deve essere raccomandata prudenza durante la guida o l'uso di macchinari se avvertono queste reazioni nel corso del trattamento con elinzanetant (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 5\%$) con elinzanetant sono:

- per i VMS associati alla menopausa: cefalea (7,8%) e stanchezza (5,0%);
- per i VMS causati dall'AET: stanchezza (14,2%), sonnolenza (9,5%), diarrea (7,1%), depressione (6,2%) e spasmi muscolari (5,2%).

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza di elinzanetant è basato sui dati ricavati da donne che hanno ricevuto almeno 1 dose da 120 mg di elinzanetant:

- 1 113 donne trattate con VMS associati alla menopausa in 3 studi di fase III (OASIS 1, OASIS 2 e OASIS 3) e 1 studio di fase II (SWITCH-1) e
- 465 donne trattate con VMS causati dall'AET in uno studio clinico separato di fase III (OASIS 4).

Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 1, suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

Le reazioni avverse sono raggruppate per frequenza. Le categorie di frequenza sono definite in base alla convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	VMS associati alla menopausa	VMS causati dall'AET
Disturbi psichiatrici	Comune		Depressione Umore depresso
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro Cefalea Sonnolenza	Capogiro Sonnolenza Vertigini
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale Diarrea	Diarrea
Patologie epatobiliari	Comune		Alanina aminotransferasi (ALT) aumentata*
	Non comune	Alanina aminotransferasi (ALT) aumentata* Aspartato aminotransferasi (AST) aumentata*	Aspartato aminotransferasi (AST) aumentata*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea	Alopecia
	Non comune	Reazioni di fotosensibilità*	Reazioni di fotosensibilità*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Spasmi muscolari	Spasmi muscolari
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune		Stanchezza
	Comune	Stanchezza	

* vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate"

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni di fotosensibilità

Nei dati di sicurezza aggregati fino a 52 settimane, sono state segnalate reazioni di fotosensibilità nello 0,4% delle pazienti trattate con elinzanetant e nello 0,1% delle pazienti trattate con placebo.

Nello studio OASIS 4 fino a 52 settimane, sono state segnalate reazioni di fotosensibilità nello 0,9% delle pazienti trattate con elinzanetant e nello 0,6% delle pazienti trattate con placebo.

ALT e AST aumentate

Nei dati di sicurezza aggregati fino a 52 settimane, l'aumento delle ALT è stato segnalato nello 0,6% delle pazienti trattate con elinzanetant e nello 0,5% delle pazienti trattate con placebo. L'aumento delle AST è stato segnalato nello 0,4% delle pazienti trattate con elinzanetant e nello 0,5% delle pazienti trattate con placebo.

Nello studio OASIS 4 fino a 52 settimane, l'aumento delle ALT è stato segnalato nell'1,1% delle pazienti trattate con elinzanetant e nello 0,6% delle pazienti trattate con placebo. L'aumento delle AST è stato segnalato nello 0,6% delle pazienti trattate con elinzanetant e in nessuna delle pazienti trattate con placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In studi clinici su volontarie sane, sono state testate dosi singole di elinzanetant fino a 600 mg.

Le reazioni avverse a dosi superiori erano simili a quelle osservate alla dose terapeutica, ma si sono verificate con una frequenza lievemente maggiore e con un'intensità moderatamente più elevata. La sicurezza e la tollerabilità di dosi multiple somministrate una volta al giorno fino a 240 mg per 5 giorni sono risultate simili a quelle osservate alla dose giornaliera raccomandata di 120 mg di elinzanetant.

In caso di sovradosaggio, la paziente deve essere attentamente monitorata e, sulla base di segni e sintomi, deve essere preso in considerazione un trattamento di supporto.

Non esiste un antidoto specifico per Lynkuet.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri ginecologici, altri preparati ginecologici, codice ATC: G02CX07

Meccanismo d'azione

Elinzanetant è un antagonista selettivo non ormonale dei recettori della neurochinina 1 (NK-1) e 3 (NK-3), che blocca il segnale dei recettori NK-1 e NK-3 sui neuroni kisspeptina/neurochinina B/dinorfina (KNDy). Si ipotizza che ciò ripristini la normale attività neuronale implicata nella termoregolazione e nella regolazione del sonno.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione orale singola di elinzanetant a dosi fino a 5 volte la dose massima raccomandata, il tratto QTc non è risultato prolungato in misura clinicamente rilevante.

I risultati in donne sane in premenopausa trattate con elinzanetant per 21 giorni hanno evidenziato variazioni delle concentrazioni plasmatiche degli ormoni sessuali (ossia riduzioni dei livelli di LH, estradiolo e progesterone correlate alla dose) e un prolungamento del ciclo mestruale. Le variazioni osservate dei livelli di ormoni sessuali femminili sono in linea con gli effetti farmacologici di elinzanetant previsti sui neuroni kisspeptina, neurochinina B e dinorfina dell'ipotalamo.

Nelle donne in postmenopausa in trattamento con elinzanetant, è stata osservata una riduzione transitoria dei livelli di ormone luteinizzante (LH). In questa popolazione non sono state osservate variazioni significative dei livelli di estrogeni, ormone follicolo-stimolante (FSH) e testosterone. Questi effetti non sono clinicamente rilevanti.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dei VMS da moderati a severi associati alla menopausa (OASIS 1-3)

L'efficacia e la sicurezza di elinzanetant nel trattamento dei VMS da moderati a severi associati alla menopausa sono state valutate nel corso di 3 studi multicentrici di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (OASIS 1, 2 e 3).

Negli studi OASIS 1 e 2, complessivamente 796 donne in postmenopausa sono state randomizzate in un rapporto di 1:1 a ricevere 120 mg di elinzanetant oppure placebo una volta al giorno per 12 settimane al momento di coricarsi, e successivamente elinzanetant per 14 settimane, per una durata totale massima del trattamento pari a 26 settimane. Negli studi OASIS 1 e 2 sono state arruolate donne che manifestavano almeno 50 VMS da moderati a severi a settimana, inclusi VMS notturni. Nello studio OASIS 3, complessivamente 628 donne in postmenopausa sono state randomizzate in un rapporto di 1:1 a ricevere 120 mg di elinzanetant oppure placebo per 52 settimane una volta al giorno al momento di coricarsi. Non era necessario un numero minimo di VMS per l'inclusione nello studio.

Negli studi OASIS 1 e 2, i dati demografici delle pazienti riportati di seguito erano bilanciati tra i gruppi di trattamento. L'età media era di 54,6 anni (intervallo: 40-65 anni). Le donne erano per la maggior parte bianche (80,4%), 17,1% nere o afro-americane, 0,5% asiatiche e 8,5% ispaniche/latine. La popolazione dello studio comprendeva donne in postmenopausa con amenorrea spontanea da ≥ 12 mesi consecutivi (62,1%), amenorrea spontanea/isterectomia da ≥ 6 mesi con FSH > 40 UI/L (29,4%) oppure ovariectomia mono/bilaterale (20,6%). Il 31,4% aveva fatto uso in precedenza di terapia ormonale sostitutiva (TOS).

Negli studi OASIS 1 e 2, gli *endpoint* primari di efficacia erano la variazione media dal basale, alle settimane 4 e 12, della frequenza dei VMS da moderati a severi, inclusi i VMS diurni e notturni, misurati tramite un diario giornaliero delle vampate di calore (*hot flash daily diary*, HFDD).

Negli studi OASIS 1 e 2, le donne trattate con elinzanetant hanno ottenuto una riduzione statisticamente significativa rispetto al placebo della frequenza dei VMS da moderati a severi dal basale alle settimane 4 e 12.

La Tabella 2 riporta i risultati degli studi OASIS 1 e 2 in termini di variazione della frequenza media dei VMS da moderati a severi nell'arco di 24 ore.

Tabella 2: Variazione media della frequenza dei VMS da moderati a severi dal basale alle settimane 4 e 12 (OASIS 1 e 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Studi aggregati (OASIS 1 e 2)	
Parametro	Elinzanetant 120 mg (N = 199)	Placebo (N = 197)	Elinzanetant 120 mg (N = 200)	Placebo (N = 200)	Elinzanetant 120 mg (N = 399)	Placebo (N = 397)
Nelle 24 ore						
Basale						
Media (DS)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Variazione dal basale alla settimana 4						
Media MQ (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)
Differenza media MQ vs placebo (ES)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
IC al 95%	-4,47; -2,10		-4,40; -1,68		-4,06; -2,16	
Valore p^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Variazione dal basale alla settimana 12						
Media MQ (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)
Differenza media MQ vs placebo (ES)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
IC al 95%	-4,81; -1,63		-4,60; -1,88		-4,26; -2,13	
Valore p^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	

^a valore p a una coda ($\alpha = 0,025$)

^b valore p nominale

DS: deviazione standard; ES: errore standard; IC: intervallo di confidenza; Media MQ: media dei minimi quadrati stimata da un modello misto per l'analisi di misure ripetute della covarianza

Negli studi OASIS 1 e 2, le donne trattate con elinzanetant hanno ottenuto risultati statisticamente significativi rispetto al placebo per quanto riguarda i principali *endpoint* secondari:

- riduzione della frequenza dei VMS da moderati a severi dal basale alla settimana 1;
- riduzione della gravità dei VMS da moderati a severi dal basale alle settimane 4 e 12;
- miglioramento del punteggio T totale al questionario PROMIS SD SF 8b sui disturbi del sonno dal basale alla settimana 12;
- miglioramento del punteggio totale al questionario MENQOL sulla qualità della vita correlata alla menopausa dal basale alla settimana 12.

La Tabella 3 riporta i risultati degli studi OASIS 1 e 2.

Tabella 3: Principali *endpoint* secondari (OASIS 1 e 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Studi aggregati (OASIS 1 e 2)	
Parametro	Elinzanetant 120 mg (N = 199)	Placebo (N = 197)	Elinzanetant 120 mg (N = 200)	Placebo (N = 200)	Elinzanetant 120 mg (N = 399)	Placebo (N = 397)
Nelle 24 ore						
Frequenza dei VMS - Basale						
Media (DS)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Frequenza dei VMS - Variazione dal basale alla settimana 1						
Media MQ	-5,13 (0,33)	-2,68	-4,93 (0,39)	-3,28	-5,01 (0,26)	-2,98

(ES) Differenza media MQ vs placebo (ES) IC al 95% Valore p^a	-2,45 (0,46)	(0,33)	-1,66 (0,55)	(0,39)	-2,03 (0,37)	(0,26)
Gravità dei VMS - Basale						
Media (DS) ^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)
Gravità dei VMS - Variazione dal basale alla settimana 4						
Media MQ (ES) Differenza media MQ vs placebo (ES) IC al 95% Valore p^a	-0,55 (0,04)	-0,17 (0,05)	-0,56 (0,05)	-0,30 (0,05)	-0,55 (0,03)	-0,24 (0,03)
	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,07)		-0,32 (0,05)	
	-0,51; -0,26		-0,39; -0,11		-0,41; -0,22	
	< 0,0001		0,0002		< 0,0001 ^b	
Gravità dei VMS - Variazione dal basale alla settimana 12						
Media MQ (ES) Differenza media MQ vs placebo (ES) IC al 95% Valore p^a	-0,80 (0,06)	-0,33 (0,06)	-0,79 (0,07)	-0,41 (0,06)	-0,80 (0,04)	-0,37 (0,05)
	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,06)	
	-0,65; -0,31		-0,56; -0,20		-0,55; -0,30	
	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Nei 7 giorni						
Punteggio T totale PROMIS SD SF 8b - Basale						
Media (DS)	61,0 (7,7)	60,2 (7,2)	61,7 (6,2)	60,7 (7,2)	61,4 (7,0)	60,5 (7,2)
Punteggio T totale PROMIS SD SF 8b - Variazione dal basale alla settimana 12						
Media MQ (ES) Differenza media MQvs placebo (ES) IC al 95% Valore p^a	-10,41 (0,60)	-4,83 (0,62)	-10,28 (0,54)	-5,97 (0,53)	-10,33 (0,40)	-5,39 (0,41)
	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
	-7,18; -3,98		-5,77; -2,86		-6,02; -3,85	
	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Punteggio totale MENQOL - Basale						
Media (DS)	4,56 (1,27)	4,49 (1,31)	4,48 (1,14)	4,49 (1,17)	4,52 (1,20)	4,49 (1,24)
Punteggio totale MENQOL - Variazione dal basale alla settimana 12						
Media MQ (ES) Differenza media MQ vs placebo (ES) IC al 95% Valore p^a	-1,36 (0,08)	-0,94 (0,08)	-1,29 (0,09)	-1,00 (0,08)	-1,32 (0,06)	-0,96 (0,06)
	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
	-0,64; -0,20		-0,53; -0,07		-0,52; -0,20	
	< 0,0001		0,0059		< 0,0001 ^b	

^a valore p a una coda ($\alpha=0.025$)

^b valore p nominale

^c riferita secondo una scala da 1 (lieve) a 3 (severa); dati provenienti da una analisi post-hoc utilizzando VMS da moderati a severi

DS: deviazione standard; ES: errore standard; IC: intervallo di confidenza; MENQOL: qualità della vita correlata alla menopausa; Media MQ: media minimi quadrati stimata da un modello misto per l'analisi di misure ripetute della covarianza; PROMIS SD SF 8b: sistema informativo di misurazione degli esiti riferiti dal paziente, questionario breve 8b sui disturbi del sonno

Trattamento dei VMS da moderati a severi causati dalla terapia endocrina adiuvante (OASIS 4)

L'efficacia e la sicurezza di elinzanetant nel trattamento dei VMS da moderati a severi causati dalla terapia endocrina adiuvante sono state valutate nel corso di uno studio multicentrico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (OASIS 4) in donne con cancro della mammella positivo ai recettori ormonali o ad alto rischio di sviluppare tale cancro. Complessivamente 474 donne sono state randomizzate in un rapporto di 2:1 a ricevere 120 mg di elinzanetant oppure placebo una volta al giorno per 12 settimane al momento di coricarsi, e successivamente elinzanetant per 40 settimane, per una durata totale massima del trattamento pari a 52 settimane. Di queste, 473 donne avevano un'anamnesi positiva per cancro della mammella e 1 donna era considerata ad alto rischio di sviluppare cancro della mammella. Nello studio OASIS 4 sono state arruolate donne che manifestavano almeno 35 VMS da moderati a severi a settimana, inclusi VMS notturni. Tutte le donne erano trattate in concomitanza con una terapia endocrina adiuvante a base di tamoxifene (55,4%) o inibitori dell'aromatasi (44,6% ad es. anastrozolo), con e senza l'uso di analoghi del GnRH.

I dati demografici delle pazienti erano generalmente bilanciati tra i gruppi di trattamento. L'età media era di 51 anni (intervallo: 28-70 anni), e 18 donne (3,8%) avevano un'età ≥ 65 anni. Le donne erano bianche (per la maggior parte, 88,2%), nere o afro-americane (1,5%), asiatiche (0,4%) e ispaniche/latine (2,5%). La popolazione dello studio comprendeva donne con precedente isterectomia (12,4%) o precedente ovariectomia mono/bilaterale (12,2%).

Delle 474 pazienti, 321 (67,7%) sono state classificate come donne non in età fertile, mentre 153 (32,3%) sono state classificate come donne in età fertile. Alle pazienti classificate come donne in età fertile era richiesto l'uso di metodi contraccettivi altamente efficaci.

Gli *endpoint* primari di efficacia erano la variazione media dal basale alle settimane 4 e 12 della frequenza dei VMS da moderati a severi, inclusi i VMS diurni e notturni, misurati tramite il diario HFDD.

Nello studio OASIS 4, le donne trattate con elinzanetant hanno ottenuto una riduzione statisticamente significativa rispetto al placebo della frequenza dei VMS da moderati a severi dal basale alle settimane 4 e 12, con un effetto stabile fino alla settimana 50. La Tabella 4 riporta i risultati dello studio OASIS 4 in termini di variazione della frequenza media dei VMS da moderati a severi nell'arco di 24 ore.

Tabella 4: Variazione media della frequenza dei VMS da moderati a severi dal basale alle settimane 4 e 12(OASIS 4)

	OASIS 4	
Parametro	Elinzanetant 120 mg (N = 316)	Placebo (N = 158)
Nelle 24 ore		
Basale		
Media (DS)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Variazione dal basale alla settimana 4		
Media MQ (ES)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
Differenza media MQ vs placebo (ES)	-3,48 (0,44)	
IC al 95%	-4,35; -2,61	
Valore p^a	< 0,0001	
Variazione dal basale alla settimana 12		
Media MQ (ES)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
Differenza media MQ vs placebo (ES)	-3,38 (0,43)	
IC al 95%	-4,21; -2,54	
Valore p^a	< 0,0001	

^a valore p a una coda ($\alpha = 0,025$)

DS: deviazione standard; ES: errore standard; IC: intervallo di confidenza; Media MQ: media dei minimi quadrati stimata da un modello misto per l'analisi di misure ripetute della covarianza

Nello studio OASIS 4, le donne trattate con elinzanetant hanno ottenuto risultati statisticamente significativi rispetto al placebo per quanto riguarda i principali *endpoint* secondari:

- miglioramento del punteggio T totale al questionario PROMIS SD SF 8b sui disturbi del sonno dal basale alla settimana 12;
- miglioramento del punteggio totale al questionario MENQOL sulla qualità della vita correlata alla menopausa dal basale alla settimana 12.
-

I risultati dello studio OASIS 4 si sono dimostrati coerenti con quelli ottenuti in pazienti con VMS da moderati a severi associati alla menopausa (OASIS 1 e 2). La Tabella 5 riporta i risultati dei principali *endpoint* secondari dello studio OASIS 4.

Tabella 5: Principali endpoint secondari (OASIS 4)

Parametro	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (N = 316)	Placebo (N = 158)
Nei 7 giorni		
Punteggio T totale PROMIS SD SF 8b - Basale		
Media (DS)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
Punteggio T totale PROMIS SD SF 8b - variazione dal basale alla settimana 12		
Media MQ (ES)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
Differenza media MQ vs placebo (ES)	-6,12 (0,70)	
IC al 95%	-7,49; -4,75	
Valore p^a	< 0,0001	
Punteggio totale MENQOL - Basale		
Media (DS)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
Variazione dal basale alla settimana 12		
Media MQ (ES)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
Differenza media MQ vs placebo (ES)	-0,68 (0,10)	
IC al 95%	-0,88; -0,48	
Valore p^a	< 0,0001	

^a valore p a una coda ($\alpha=0.025$)

DS: deviazione standard; ES: errore standard; IC: intervallo di confidenza; Media MQ: media dei minimi quadrati stimata da un modello misto per l'analisi di misure ripetute della covarianza
MENQOL: qualità della vita correlata alla menopausa; PROMIS SD SF 8b: sistema informativo di misurazione degli esiti riferiti dal paziente, questionario breve 8b sui disturbi del sonno

Sicurezza endometriale

La sicurezza endometriale di elinzanetant è stata valutata principalmente nel corso dello studio clinico OASIS 3 mediante esame ecografico transvaginale e 142 biopsie dell'endometrio raccolte a 52 settimane di trattamento con elinzanetant. L'esame ecografico transvaginale non ha evidenziato un aumento dello spessore endometriale. Non sono stati identificati casi di iperplasia o neoplasia maligna dell'endometrio sulla base delle biopsie dell'endometrio.

Sicurezza della mammella

Nello studio clinico OASIS 4, fino alla settimana 52, il tasso di recidiva riportato del cancro alla mammella era dello 0,4% in pazienti che avevano fatto uso di tamoxifene e dell'1,9% in pazienti che avevano fatto uso degli inibitori dell'aromatasi rispetto al 3,4% e al 2,1% rispettivamente, riportato nella letteratura pubblicata.

Sicurezza ossea

La sicurezza ossea di elinzanetant è stata valutata nel corso dello studio clinico OASIS 3 in 343 donne su 628 mediante misurazioni della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD). Dopo 52 settimane di trattamento, la variazione percentuale media della BMD rispetto al basale osservata con elinzanetant è risultata paragonabile a quella ottenuta con il placebo, e in linea con le variazioni annuali attese in base all'età.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lynkuet in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dei VMS da moderati a severi associati alla menopausa o causati dalla terapia endocrina adiuvante correlata al cancro della mammella (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le capsule molli di elinzanetant hanno mostrato un incremento proporzionale alla dose nella C_{max} nell'intervallo di dosaggio compreso tra 25 e 600 mg. L'AUC ha mostrato un aumento proporzionale alla dose nell'intervallo di dosaggio da 25 a 120 mg e un aumento maggiore dell'aumento proporzionale nell'intervallo di dosaggio da 160 a 600 mg.

Le concentrazioni plasmatiche di elinzanetant allo stato stazionario sono state raggiunte 5-7 giorni dopo la somministrazione giornaliera, con un accumulo < 2 volte.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di elinzanetant è del 52%.

La somministrazione di 120 mg di elinzanetant con il cibo riduce la C_{max} del 60,70% e l' $AUC_{(0-24)}$ del 20-40%, ma non è stato osservato alcun effetto sull'AUC. Il t_{max} è passato da 1-1,5 ore a digiuno a 3-4 ore a stomaco pieno. Non si prevede che l'effetto del cibo abbia rilevanza clinica ai fini dell'efficacia. Lynkuet può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il legame di elinzanetant alle proteine plasmatiche è elevato (> 99%) ed è influenzato dal ritmo circadiano. Il rapporto sangue-plasma è compreso tra 0,6 e 0,7. Il volume di distribuzione medio allo stato stazionario (V_{ss}) di elinzanetant dopo somministrazione endovenosa è pari a 137 L, il che indica una vasta distribuzione extravascolare. L'esposizione a elinzanetant nell'encefalo umano è stata dimostrata in studi clinici svolti mediante tomografia a emissione di positroni (PET).

Biotrasformazione

Elinzanetant è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 per produrre 3 metaboliti attivi (M30/34 [13,7%], M27 [7,6%], M18/21 [4,9%]). Elinzanetant è metabolizzato in misura inferiore anche da CYP3A5 e UGT. Questi metaboliti attivi hanno una potenza analoga a quella di elinzanetant sui recettori NK-1 e NK-3 umani, e contribuiscono in misura < 50% all'effetto farmacologico. Il rapporto metabolita-composto originario nel plasma è pari a circa 0,39.

Eliminazione

Elinzanetant viene eliminato principalmente tramite il metabolismo.

La *clearance* di elinzanetant dopo una singola dose endovenosa è di 8,77 L/h.

In seguito a somministrazione orale di elinzanetant, circa il 90% della dose viene escreto nelle feci (principalmente sotto forma di metaboliti) e meno dell'1% nelle urine. Nelle donne con VMS, l'emivita di elinzanetant è di circa 45 ore dopo dosaggi multipli e tra 11,2 e 33,8 ore nei volontari sani dopo singola dose.

Trasportatori

In vitro, elinzanetant è un substrato della proteina di trasporto glicoproteina P (P-gp). Non sono attese interazioni clinicamente rilevanti con inibitori e induttori della P-gp in virtù dell'elevata permeabilità di elinzanetant attraverso le membrane e della sua eliminazione principalmente tramite il metabolismo.

Compromissione epatica

In uno studio di farmacocinetica clinica, a seguito della somministrazione di dosi multiple da 120 mg di elinzanetant a pazienti con compromissione epatica cronica di classe Child-Pugh A (lieve), la $C_{\max}$ media di elinzanetant è aumentata di 1,2 volte e l' $AUC_{(0-24)}$ media è aumentata di 1,5 volte rispetto a volontari sani con funzionalità epatica conservata. In pazienti con compromissione epatica cronica di classe Child-Pugh B (moderata), la $C_{\max}$ e l' $AUC_{(0-24)}$ medie di elinzanetant sono aumentate di 2,3 volte.

Elinzanetant non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica cronica di classe Child-Pugh C (severa).

Compromissione renale

In uno studio di farmacocinetica clinica, a seguito della somministrazione di dosi singole da 120 mg di elinzanetant a pazienti con compromissione renale moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²), la $C_{\max, \text{non legata}}$ media di elinzanetant è aumentata di 2,3 volte e l' $AUC_{\text{non legata}}$ media è aumentata di 2,2 volte. In pazienti con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²), la $C_{\max, \text{non legata}}$ e l' $AUC_{\text{non legata}}$ medie di elinzanetant sono aumentate di 1,9 volte.

Elinzanetant non è stato studiato in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (eGFR < 15 mL/min/1,73 m²).

Effetti dell'età, della razza e del peso corporeo

Non ci sono effetti clinicamente rilevanti sull'età (da 22 a 75 anni), sulla etnia (bianchi, neri o afroamericani, asiatici) e sul peso corporeo (da 45 a 129 kg) sulla farmacocinetica di elinzanetant.

Potenziale di inibizione e induzione verso enzimi e trasportatori

Studi *in vitro* hanno indicato che a concentrazioni intestinali massime, elinzanetant è un inibitore del CYP3A4 e dei trasportatori P-glicoproteina (P-gp) e BCRP. A concentrazioni massime della vena porta, elinzanetant è un inibitore di OATP1B1 e 1B3. A concentrazioni sistemiche massime, elinzanetant è un inibitore diretto e tempo-dipendente del CYP3A4 e un inibitore dei trasportatori P-gp, BCRP, OATP1B3 e MATE1. Elinzanetant non è un induttore tramite AhR, CAR o PXR a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Sono stati condotti studi clinici per valutare il potenziale di inibizione di elinzanetant verso il CYP3A4 (somministrazione singola e ripetuta di elinzanetant) e i trasportatori P-gp (dabigatran etexilato) e BCRP, OATP1B1 e 1B3 (rosuvastatina). Elinzanetant è un debole inibitore del CYP3A4 che utilizza midazolam come substrato indice ($C_{\max}$ aumentata da 1,1 a 1,5 volte e AUC aumentata da 1,4 a 1,8 volte). Elinzanetant non ha influenzato la farmacocinetica di dabigatran etexilato, utilizzato come substrato di riferimento della P-gp. Elinzanetant ha aumentato la farmacocinetica di rosuvastatina (substrato di BCRP, OATP1B1 e 1B3) da 1,2 a 1,3 volte.

Non è stato condotto alcun studio clinico dedicato DDI attraverso MATE1. Tuttavia, non è stato osservato alcun effetto sulla clearance della creatinina in uno studio clinico a dosaggi sovraterapeutici di 600 mg. Nel complesso, ciò indica che il potenziale di interazione osservato *in vitro* non è clinicamente rilevante.

Nello studio OASIS 4, sono stati raccolti campioni di sangue sparsi e sono state studiate le concentrazioni di tamoxifene e dei suoi metaboliti (N-desmetiltamoxifene, 4-idrossitamoxifene ed endoxifene). Non è stato osservato alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario del tamoxifene e dei suoi metaboliti quando somministrato in concomitanza con elinzanetant.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, fototossicità, genotossicità e potenziale di abuso.

Tossicità sistemica

Studi di tossicità a dosi ripetute sono stati condotti nei ratti e nelle scimmie *cynomolgus*.

In femmine di ratto, a seguito della somministrazione giornaliera di elinzanetant per 4 settimane a dosi corrispondenti a 40 volte l' $AUC_{(0-24)}$ alla dose terapeutica umana sono state osservate mucificazione dell'epitelio vaginale, atrofia uterina e persistenza dei corpi lutei.

In un singolo studio della durata di 13 settimane condotto nei ratti trattati con il dosaggio somministrato due volte al giorno, la somministrazione giornaliera di elinzanetant a dosi corrispondenti a 4 volte (maschi) o 7 volte (femmine) l' $AUC_{(0-24)}$ alla dose terapeutica umana ha determinato contrazioni muscolari involontarie a partire dal 24° giorno in 10 animali su 88, che successivamente hanno manifestato anche convulsioni a partire dal 34° giorno. Nello stesso studio, a seguito della somministrazione giornaliera di elinzanetant a dosi corrispondenti o superiori a 16 volte l' $AUC_{(0-24)}$ alla dose terapeutica umana sono state osservate degenerazione e necrosi della muscolatura scheletrica. In uno studio della durata di 2 anni condotto nei ratti sono state osservate anche convulsioni a dosi corrispondenti o superiori a 20 volte l' $AUC_{(0-24)}$ alla dose terapeutica umana.

Nelle scimmie *cynomolgus*, a seguito della somministrazione giornaliera di elinzanetant due volte al giorno per 39 settimane a dosi pari o superiori a 60 mg/kg/die è stata osservata una riduzione dell'attività ovarica ciclica. Nello stesso studio, è stata osservata diarrea a seguito della somministrazione di elinzanetant 80 mg/kg/die. Non è stata osservata diarrea a una dose inferiore, pari a 60 mg/kg/die, nonostante un'esposizione sistemica 1,8 volte superiore.

Embriotossicità / Teratogenicità / Tossicità della riproduzione

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti con elinzanetant nei ratti e nei conigli, non è emersa evidenza di tossicità embrio-fetale a dosi che determinavano esposizioni pari a rispettivamente 16 volte e 1 volta l' $AUC_{(0-24)}$ alla dose terapeutica umana.

Nello studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce condotto in femmine di ratto, è stato osservato un aumento della percentuale di perdita dell'embrione pre-impianto e post-impianto, con conseguente riduzione delle dimensioni della cucciolata e del peso fetale, a una dose che determinava un'esposizione pari a 16 volte l' $AUC_{(0-24)}$ alla dose terapeutica umana. Questi effetti non sono stati osservati a seguito di dosi che determinavano un'esposizione pari a 4 volte l' $AUC_{(0-24)}$ alla dose terapeutica umana.

Negli studi sullo sviluppo pre- e post-natale condotti nei ratti, nelle femmine F_0 sono stati osservati perdita post-impianto, aumento della durata della gestazione, ritardo del parto e distocia, e peso inferiore dei cuccioli a dosi che determinavano esposizioni pari a 23 volte l' $AUC_{(0-24)}$ alla dose terapeutica umana (margine di sicurezza pari a 6,7 volte al NOAEL). Nell'intervallo di esposizione alla dose terapeutica umana sono stati osservati un aumento della perdita totale della cucciolata e la relativa riduzione della capacità di sopravvivenza dei cuccioli al giorno 5 dopo la nascita.

A seguito della somministrazione di elinzanetant radiomarcato in femmine di ratto in allattamento, il 6% circa della dose di elinzanetant veniva escreto nel latte.

Nei ratti è stata osservata una riduzione della produzione di latte materno a dosi clinicamente rilevanti.

Carcinogenicità

In uno studio di carcinogenicità della durata di 2 anni condotto con elinzanetant nei ratti, è stato riferito un aumento delle neoplasie uterine e dei linfomi. Questi risultati sono stati osservati a una dose pari ad almeno 29 volte l' $AUC_{(0-24)}$ totale alla dose terapeutica umana e non sono pertanto considerati clinicamente rilevanti. Questi effetti non sono stati osservati a una dose corrispondente a 7 volte l' $AUC_{(0-24)}$ totale alla dose terapeutica umana. L'aumento dell'incidenza di neoplasie uterine in ratti di età avanzata che presentavano senescenza riproduttiva con marcata riduzione del peso corporeo presenta un'analogia con gli effetti osservati negli studi di restrizione alimentare nei ratti e con

l'ipoprolattinemia cronica indotta da farmaci, un effetto specifico del ratto che non è rilevante nell'uomo.

Non sono state osservate neoplasie correlate al farmaco a dosi massime pari a 3 volte (maschi) o 2 volte (femmine) l'AUC₍₀₋₂₄₎ alla dose terapeutica umana in uno studio di carcinogenicità della durata di 26 settimane condotto con elinzanetant in topi transgenici.

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental risk assessment*, ERA)

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che elinzanetant può rappresentare un rischio per il comparto acquatico (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

All-rac- α -tocoferolo (E 307)
Macrogolgliceridi caprilocaprilici
Glicerolo monocaprilocaprato
Glicerolo mono-oleato (E 471)
Polisorbato 80 (E 433)

Opercolo della capsula

Gelatina
Miscela di sorbitolo liquido parzialmente disidratato (E 420) - glicerolo (E 422)
Ferro ossido rosso (E 172)
Ferro ossido giallo (E 172)
Trigliceridi a catena media
Soluzione di fosfatidilcolina al 53% in trigliceridi a catena media
Titanio diossido (E 171)

Inchiostro di stampa

Macrogol 400 (E 1521)
Polivinilacetato ftalato
Propilene glicole (E 1520)
Titanio diossido (E 171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE-alluminio/PET/carta contenente 12 capsule molli (6×2 come dose unitaria).
Ogni confezione contiene 24 o 60 capsule molli.
Ogni confezione multipla contiene 180 capsule molli (3 confezioni da 60).
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3). Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 novembre 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA – CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lynkuet 60 mg capsule molli
elinzanetant

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula contiene 60 mg di elinzanetant.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sorbitolo. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula molle (capsula)

Confezione multipla: 180 capsule molli (3 confezioni da 60)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non tagliare, masticare o frantumare le capsule.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1991/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lynkuet

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA – CONFEZIONE INTERMEDIA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lynkuet 60 mg capsule molli
elinzanetant

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula contiene 60 mg di elinzanetant.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sorbitolo. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula molle (capsula)

Parte di una confezione trimestrale, contiene 60 capsule molli. Non vendibile singolarmente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non tagliare, masticare o frantumare le capsule.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1991/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lynkuet

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lynkuet 60 mg capsule molli
elinzanetant

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula contiene 60 mg di elinzanetant.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sorbitolo. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula molle (capsula)

24 capsule molli

60 capsule molli

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non tagliare, masticare o frantumare le capsule.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lynkuet

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lynkuet 60 mg capsule
elinzanetant

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Lynkuet 60 mg capsule molli elinzanetant

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Lynkuet e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Lynkuet
3. Come prendere Lynkuet
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lynkuet
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Lynkuet e a cosa serve

Lynkuet contiene il principio attivo elinzanetant. Lynkuet è un medicinale non ormonale.

È usato per trattare **i sintomi vasomotori da moderati a gravi**:

- associati alla menopausa;
 - causati dalla cosiddetta terapia endocrina adiuvante per il cancro alla mammella.
- Si tratta di medicinali anti-ormonali (come tamoxifene o anastrozolo) che prevengono la ricomparsa del cancro dopo un trattamento antitumorale.

I sintomi vasomotori sono improvvise sensazioni di calore (anche intenso) che si manifestano principalmente sul viso, sul collo e sul torace, ed episodi di sudorazione durante il giorno o la notte. Sono anche noti come vampate di calore o sudorazioni notturne.

Come funziona Lynkuet

Il principio attivo contenuto in Lynkuet, elinzanetant, agisce bloccando l'attività di alcune cellule nervose del cervello, chiamate neuroni kisspeptina/neurochinina B/dinorfina, coinvolti nella regolazione della temperatura corporea e del sonno. Bloccando queste cellule nervose, Lynkuet aiuta a controllare le vampate di calore e le sudorazioni notturne.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Lynkuet

Non prenda Lynkuet se

- è allergica a elinzanetant o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Lynkuet se

- sta assumendo alcuni medicinali che impediscono all'enzima CYP3A4 del fegato di funzionare correttamente. Questi medicinali possono prolungare la permanenza di Lynkuet all'interno del corpo, il che può aumentare il rischio di effetti indesiderati. Si tratta, ad esempio, di medicinali usati per trattare le infezioni, come itraconazolo, claritromicina, ritonavir, cobicistat, o per trattare il cancro alla mammella, come ribociclib.
- sta prendendo una terapia ormonale sostitutiva con estrogeni (medicinali usati per trattare i sintomi di una mancanza di estrogeni).

Se non è sicura di assumere questi medicinali, si rivolga al medico.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Lynkuet

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali acquistabili con o senza prescrizione, o i medicinali da banco come vitamine, integratori alimentari o medicinali a base di erbe.

Alcuni medicinali possono influenzare il funzionamento di Lynkuet, oppure Lynkuet può influenzare il funzionamento di questi medicinali, che possono comprendere medicinali usati per:

- trattare le infezioni fungine o batteriche, come itraconazolo, claritromicina, eritromicina, ciprofloxacina, fluconazolo;
- trattare le infezioni da HIV, come ritonavir, cobicistat;
- trattare il cancro alla mammella, come ribociclib;
- trattare la pressione sanguigna alta, il dolore al petto e il battito cardiaco rapido, come verapamil;
- prevenire il rigetto d'organo dopo il trapianto, come ciclosporina, tacrolimus;
- trattare il dolore a lungo termine, come fentanil.

Lynkuet con cibo e bevande

Non mangi pompelmo e non beva succo di pompelmo durante il trattamento con questo medicinale. Questo perché anche il pompelmo impedisce all'enzima CYP3A4 di funzionare correttamente e può prolungare la permanenza di Lynkuet all'interno del corpo e aumentare il rischio di effetti indesiderati.

Gravidanza e allattamento

Non prenda questo medicinale se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza.

Se è una donna in età fertile, lei o il suo partner dovreste usare un metodo contraccettivo efficace per evitare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale. Consulti il medico riguardo al metodo contraccettivo migliore per lei.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, interrompa il trattamento e si rivolga al medico.

Se sta allattando con latte materno o sta pianificando di allattare con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se avverte stanchezza o sonnolenza durante il trattamento con questo medicinale, presti particolare attenzione quando guida veicoli o usa macchinari.

Lynkuet contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 71 mg di sorbitolo per capsula. Sorbitolo è una fonte di fruttosio.

Sorbitolo può alterare il funzionamento di altri medicinali assunti per via orale nello stesso momento.

3. Come prendere Lynkuet

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Deve prendere una dose (2 capsule) di questo medicinale ogni giorno al momento di andare a letto.

Si rivolga al medico se

- prende questo medicinale insieme ad altri medicinali
- ha problemi ai reni

Il medico potrebbe ridurre la dose giornaliera a una sola capsula da assumere ogni giorno al momento di andare a letto.

Deglutisca la capsula intera/le capsule intere con un bicchiere d'acqua. Non tagli, mastichi o frantumi la capsula/le capsule a causa della sua/loro formulazione oleosa.

Se prende più Lynkuet di quanto deve

Prendere una quantità eccessiva di Lynkuet può aumentare la frequenza o la gravità degli effetti indesiderati. Se ha preso una quantità eccessiva di medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

Se dimentica di prendere Lynkuet

Se dimentica di prendere una dose al momento di andare a letto, prenda la dose successiva come previsto il giorno seguente. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Lynkuet

Non interrompa il trattamento con Lynkuet, a meno che non sia il medico a dirle di farlo. Se vuole interrompere il trattamento con questo medicinale prima del termine, si rivolga prima al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Nelle pazienti con sintomi vasomotori da moderati a severi associati alla menopausa sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- dolore addominale
- diarrea
- capogiro
- stanchezza
- mal di testa
- spasmi muscolari
- eruzione cutanea
- sonnolenza

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- aumento dei livelli di alcuni enzimi del fegato (ALT o AST)
- aumentata sensibilità della pelle al sole

Nelle pazienti con sintomi vasomotori da moderati a severi causati dalla terapia endocrina adiuvante sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- stanchezza

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- depressione, umore depresso
- diarrea
- aumento dei livelli di alcuni enzimi del fegato (ALT)
- capogiro
- perdita dei capelli
- spasmi muscolari
- sonnolenza
- sensazione di giramento

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- aumento dei livelli di alcuni enzimi del fegato (AST)
- aumentata sensibilità della pelle al sole

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lynkuet

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. e sui singoli blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lynkuet

- Il principio attivo è elinzanetant. Ogni capsula molle contiene 60 mg di elinzanetant.
- Gli altri componenti sono all-rac- α -tocoferolo (E 307), macrogolgliceridi caprilocaprilici, gelatina, glicerolo monocaprilocaprato, glicerolo mono-oleato (E 471), ferro ossido rosso (E 172), ferro ossido giallo (E 172), macrogol 400 (E 1521), trigliceridi a catena media, miscela di sorbitolo liquido parzialmente disidratato (E 420) - glicerolo (E 422), soluzione di fosfatidilcolina al 53% in trigliceridi a catena media, polisorbato 80 (E 433), polivinilacetato ftalato, propilene glicole (E 1520), titanio diossido (E 171).

Per maggiori informazioni, vedere "Lynkuet contiene sorbitolo" al paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di Lynkuet e contenuto della confezione

Le capsule molli (capsule) sono oblunghe e di colore rosso opaco, con impressa la scritta "EZN60" in bianco.

Sono disponibili in blister in PVC/PCTFE-alluminio/PET/carta, in scatole da 24 o 60 capsule molli o in confezioni multiple da 180 capsule molli (3 confezioni da 60). Ogni blister contiene 6×2 capsule come dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer AG

51368 Leverkusen
Germania

Produttore

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.