

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lynkuet 60 mg minkštosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 60 mg elinzanetanto.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 71 mg sorbitolio (E420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Minkštoji kapsulė (kapsulė).

Matinė, raudona, pailga, apytiksliai 24 mm ilgio ir 11 mm skersmens, su baltu įspaudu „EZN60“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lynkuet skirtas vidutinio sunkumo arba sunkiems vazomotoriniams simptomams (VMS) gydyti:

- kai jie susiję su menopauze (žr. 5.1 skyrių);
- kai juos sukėlė adjuvantinė endokrininė terapija (AET), taikoma esant krūties vėžiui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama paros dozė yra 120 mg (dvi 60 mg kapsulės) elinzanetanto, vartojama prieš miegą.

Reikia periodiškai įvertinti simptominio gydymo naudą (pvz., atliekant standartinę stebėjimą ir (arba) stebėjimą / priežiūrą dėl vėžio), nes gydymo poreikis skirtingiems asmenims yra individualus arba bėgant laikui gali keistis.

Vartojimas kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais

Rekomenduojama paros dozė vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais yra 60 mg (viena 60 mg kapsulė) elinzanetanto prieš miegą (žr. 4.5 skyrių). Nustojus vartoti vidutinio stiprumo inhibitorių (po 3-5 inhibitoriaus pusinės eliminacijos laikotarpių), elinzanetanto reikia vartoti įprastine doze – 120 mg vieną kartą per parą.

Praleista dozė

Praleidus dozę, tolesnę dozę reikia vartoti pagal grafiką sekančią dieną.

Pacientams negalima vartoti 2 dozių tą pačią parą, norint kompensuoti praleistą dozę.

Senyvos pacientės

Elinzanetanto saugumas ir veiksmingumas vyresnėms kaip 65 metų moterims neištirti. Šiai populiacijai dozės skyrimo rekomendacijų nėra.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientėms, kurioms nustatytas lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh* skalę) lėtinis kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Elinzanetanto nerekomenduojama vartoti pacientėms, kurioms nustatytas vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh* skalę) arba sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh* skalę) lėtinis kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientėms, kurioms yra vidutinio sunkumo arba sunkus (aGFG mažesnis nei 60 ml/min/1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama paros dozė yra 60 mg (viena 60 mg kapsulė) elinzanetanto prieš miegą (žr. 5.2 skyrių).

Pacientėms, kurioms yra lengvas (aGFG 60-89 ml/min/1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Elinzanetanto vartojimas vaikų populiacijoje, esant vidutinio sunkumo ar sunkiems VMS, susijusiems su menopauze arba sukeltiems AET, nėra aktualus.

Vartojimo metodas

Lynkuet skirtas vartoti per burną.

Kapsules reikia gerti vieną kartą per parą prieš miegą.

Kapsules reikia nuryti visas, užgeriant vandeniu. Kapsulių negalima pjaustyti, kramtyti arba trinti, nes jose yra aliejinio tirpalo.

Kapsules galima vartoti valgio metu ar nevalgius (žr. 5.2 skyrių), tačiau jų negalima vartoti su greipfrutais arba greipfrutų sultimis (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Žinomas arba įtariamas nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Citochromo P450 izoformos 3A4 (CYP3A4) inhibitoriai gali susilpninti elinzanetanto klirensą, todėl gali padidėti jo ekspozicija. Nerekomenduojama elinzanetanto vartoti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais. Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais, reikia sumažinti elinzanetanto dozę (žr. 4.5 skyrių).

Elinzanetanto vartojimas kartu su kitais krūties vėžio gydymo metodais

Elinzanetanto vartojimas vertintas jį skiriant kartu su AET, kurią sudaro aromatazės inhibitoriai arba tamoksifenas, su GnAH agonistais arba be jų. Sprendimą gydyti elinzanetantu moteris, vartojančias kitų vaistinių preparatų, negu tie, kurie įvertinti klinikiniais tyrimais, reikia priimti individualiai įvertinus naudą ir riziką.

Kartu taikoma estrogenų pakaitinė hormonų terapija (PHT), skirta su menopauze susijusiems VMS gydyti

Elinzanetanto vartojimas kartu su estrogenų PHT netirtas, todėl jų skirti kartu nerekomenduojama. Galima skirti į makštį vartojamų vietinio poveikio preparatų.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Sorbitolis

Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį.

Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis elinzanetantui

Elinzanetantas metabolizuojamas, veikiant CYP3A4, ir yra baltymo nešiklio P-glikoproteino (P-gp) substratas.

CYP3A4 inhibitoriai (elinzanetanto ekspoziciją didinančios medžiagos)

120 mg elinzanetanto vartojant kartu su keliomis itraconazolo, stipraus CYP3A4 ir P-gp inhibitoriaus, (200 mg) dozėmis per parą, elinzanetanto C_{max} padidėjo maždaug 3,3 karto, o plotas po kreive (AUC) – nuo 4,6 iki 6,3 karto.

Fiziologiškai pagrįsto farmakokinetikos (FPFK) modeliavimo prognozės parodė, kad, skyrus 120 mg elinzanetanto kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriumi eritromicinu, elinzanetanto AUC padidėjo 3 kartus, o C_{max} – 2 kartus. FPFK prognozės parodė, kad, skyrus 60 mg elinzanetanto kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriumi eritromicinu, AUC padidėjo 1,4 karto, o C_{max} nepadidėjo, palyginti su vertėmis, gautomis vartojant vien tik 120 mg elinzanetanto. FPFK prognozės parodė, kad skyrus 120 mg elinzanetanto kartu su silpnu CYP3A4 inhibitoriumi cimetidinu, elinzanetanto AUC padidėjo 1,5 karto, o C_{max} – 1,3 karto.

Elinzanetanto negalima vartoti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., itraconazolu, klaritromicinu, ritonaviru, kobicistatu arba ribociklibu) (žr. 4.4 skyrių).

Nerekomenduojama elinzanetanto vartoti kartu su greipfrutais (sultimis).

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., eritromicinu, ciprofloksacinu, flukonazolu, verapamiliumi) elinzanetanto paros dozė yra 60 mg (žr. 4.2 skyrių).

Vartojant silpnų CYP3A4 inhibitorių, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Elinzanetanto poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Elinzanetantas yra silpnas CYP3A4 inhibitorius. Vartojant midazolamo, jautraus CYP3A4 substrato, kartu su keliomis 120 mg elinzanetanto dozėmis per parą, midazolamo C_{max} padidėjo 1,5 karto, o AUC – 1,8 karto.

Elinzanetanto reikia skirti atsargiai kartu su jautriais siauro terapinio lango CYP3A4 substratais (pvz., ciklosporinu, fentaniliu ar takrolimuzu). Reikia vadovautis susijusiomis rekomendacijomis, pateiktomis šių CYP3A4 substratų informaciniuose dokumentuose.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Lynkuet draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Pastojus gydymo Lynkuet metu, gydymą reikia nutraukti.

Duomenų apie elinzanetanto vartojimą nėštumo metu nėra arba jie yra riboti. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Šiai populiacijai rekomenduojami nehormoniniai kontraceptikai.

Žindymas

Nežinoma, ar elinzanetanto ir (ar) metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad elinzanetanto ir (ar) metabolitų išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo Lynkuet.

Vaisingumas

Duomenų apie elinzanetanto poveikį žmonių vaisingumui nėra. Vaisingumo tyrime su žiurkių patelėmis elinzanetantas neturėjo įtakos vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Elinzanetantas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Galimos nepageidaujamos reakcijos į elinzanetantą yra mieguistumas ir nuovargis. Todėl moterims reikia patarti, kad vairuotų arba valdytų mechanizmus atsargiai, jeigu gydymo elinzanetantu metu pasireiškia tokių reakcijų (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant elinzanetanto, dažniausios ($\geq 5\%$) šios nepageidaujamos reakcijos:

- su menopauze susijusių VMS atveju: galvos skausmas (7,8 %) ir nuovargis (5,0 %);
- AET sukeltų VMS atveju: nuovargis (14,2 %), mieguistumas (9,5 %), viduriavimas (7,1 %), depresija (6,2 %) ir raumenų spazmas (5,2 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Elinzanetanto saugumo duomenys pagrįsti moterų, vartojusių bent po 1-ą elinzanetanto 120 mg dozę, duomenimis:

- 1 113 moterų, gydytų dėl su menopauze susijusių VMS, 3-juose III fazės (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) ir 1-ame II fazės (SWITCH-1) klinikiniuose tyrimuose, ir
- 465 moterų, gydytų dėl AET sukeltų VMS atskirame III fazės klinikiniame tyrime (OASIS 4).

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos 1 lentelėje. Jos pateiktos pagal MedDRA organų sistemų klasę. Nepageidaujamos reakcijos sugrupuotos pagal jų dažnį. Dažnio grupės apibūdinamos šiomis sutartinėmis sąvokomis: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažnis	Su menopauze susiję VMS	AET sukelti VMS
Psichikos sutrikimai	Dažnas		Depresija Prislėgta nuotaika
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Svaigulys Galvos skausmas Mieguistumas	Svaigulys Mieguistumas Svaigimas (<i>vertigo</i>)
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pilvo skausmas Viduriavimas	Viduriavimas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	Dažnas		Padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas*
	Nedažnas	Padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas* Padidėjęs aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas*	Padidėjęs aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Bėrimas	Alopecija
	Nedažnas	Jautrumo šviesai reakcijos*	Jautrumo šviesai reakcijos*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Raumenų spazmai	Raumenų spazmai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas		Nuovargis
	Dažnas	Nuovargis	

* žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Jautrumo šviesai reakcijos

Remiantis jungtiniais iki 52 savaičių saugumo duomenimis, jautrumo šviesai reakcijos pasireiškė 0,4 % pacienčių, gydytų elin Zanetantu, ir 0,1 % pacienčių, gydytų placebo.

Tyrimo OASIS 4 iki 52 savaičių duomenimis, jautrumo šviesai reakcijos pasireiškė 0,9 % pacienčių, gydytų elin Zanetantu, ir 0,6 % pacienčių, gydytų placebo.

Padidėjęs ALT ir AST aktyvumas

Remiantis jungtiniais iki 52 savaičių saugumo duomenimis, padidėjęs ALT aktyvumas pasireiškė 0,6 % pacienčių, gydytų elin Zanetantu, ir 0,5 % pacienčių, gydytų placebo. Padidėjęs AST aktyvumas pasireiškė 0,4 % pacienčių, gydytų elin Zanetantu, ir 0,5 % pacienčių, gydytų placebo.

Tyrimo OASIS 4 iki 52 savaičių duomenimis, padidėjęs ALT aktyvumas pasireiškė 1,1 % pacienčių, gydytų elin Zanetantu, ir 0,6 % pacienčių, gydytų placebo. Padidėjęs AST aktyvumas pasireiškė 0,6 % pacienčių, gydytų elin Zanetantu ir nepasireiškė nė vienai placebo gydytai pacientei.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu su sveikomis savanorėmis tirtos vienkartinės iki 600 mg elinzanetanto dozės.

Didesnių dozių sukeltos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į stebėtas vartojant gydomąją dozę, tačiau jų pasireiškė šiek tiek dažniau ir intensyvesnės. Kartotinių vieną kartą per parą 5 dienas vartojamų iki 240 mg dozių saugumas ir toleravimas, palyginti su rekomenduojama elinzanetanto 120 mg paros doze, buvo panašūs.

Perdozavimo atveju pacientę reikia atidžiai stebėti ir apsvarstyti galimybę skirti palaikomąjį gydymą, atsižvelgiant į požymius ir simptomus.

Specifinio priešnuodžio, perdozavus Lynkuet, nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti ginekologiniai vaistiniai preparatai, kiti ginekologiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – G02CX07

Veikimo mechanizmas

Elinzanetantas yra nehormoninis selektyvus neurokinino 1 (NK-1) ir 3 (NK-3) receptorių antagonistas. Jis blokuoja NK-1 ir NK-3 receptorių signalus kisleptino / neurokinino B / dinorfino (KNDy) neuronuose, kas, kaip teigiama, normalizuoja neuronų veikimą, susijusį su kūno temperatūros ir miego reguliavimu.

Farmakodinaminis poveikis

Pavartojus vienkartinę geriamąją elinzanetanto dozę, kuri buvo iki 5 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą vienkartinę dozę, kliniškai reikšmingo QTc intervalo pailgėjimo nenustatyta.

Sveikoms premenopauzinio amžiaus moterims, vartojusioms elinzanetantą daugiau kaip 21 parą, nustatyti lytinių hormonų koncentracijos plazmoje pokyčiai (t. y. priklausomai nuo dozės sumažėjo liuteinizuojančio hormono [LH], estradiolio ir progesterono) ir pailgėjęs menstruacijų ciklas. Nustatyti moteriškų lytinių hormonų pokyčiai atitinka tikėtiną farmakologinį elinzanetanto poveikį pagumburio kisleptino / neurokinino B / dinorfino neuronams.

Elinzanetantu gydomoms moterims po menopauzės nustatytas laikinas liuteinizuojančio hormono (LH) koncentracijos sumažėjimas. Reikšmingų estrogenų, folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) ir testosterono koncentracijos pokyčių šiai populiacijai nenustatyta. Šie poveikiai nėra kliniškai reikšmingi.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vidutinio sunkumo arba sunkių su menopauze susijusių VMS gydymas (OASIS 1-3)

Elinzanetanto veiksmingumas ir saugumas, gydant vidutinio sunkumo arba sunkius su menopauze susijusius VMS, buvo tirti 3-juose atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose, daugiacentriuose III fazės tyrimuose (OASIS 1, 2 ir 3).

OASIS 1 ir 2 tyrimuose atsitiktinių imčių būdu įtrauktos iš viso 796 moterys po menopauzės, kurios santykiu 1:1 suskirstytos vartoti 120 mg elinzanetanto arba placebo vieną kartą per parą prieš miegą, gydymą tęsiant 12 savaičių, po kurių 14 savaičių vartotas elinzanetantas iki bendros 26 savaičių arba mažesnės gydymo trukmės. Į OASIS 1 ir 2 įtrauktos moterys, per savaitę patiriančios bent 50 vidutinio sunkumo arba sunkių VMS, įskaitant naktį pasireiškiančius VMS.

OASIS 3 tyrime atsitiktinių imčių būdu įtrauktos iš viso 628 moterys po menopauzės, kurios santykiu 1:1 suskirstytos vartoti 120 mg elinzanetanto arba placebo vieną kartą per parą prieš miegą, gydymą tęsiant 52 savaites. Įtraukimui minimalaus VMS skaičiaus kriterijus netaikytas.

Tyrimuose OASIS 1 ir 2 toliau nurodyti pacienčių demografiniai duomenys gydymo grupėse buvo pasiskirstę tolygiai. Vidutinis moterų amžius buvo 54,6 metų (intervalas: 40-65 metai). Dauguma moterų buvo baltos (80,4 %); 17,1 % juodaodės arba afroamerikietės, 0,5 % azijietės ir 8,5 % ispanų arba lotynų amerikiečių etninės kilmės. Į tyrimo populiaciją įtrauktos moterys po menopauzės, kurioms ≥ 12 mėnesių iš eilės nustatyta savaiminė amenorėja (62,1 %), ≥ 6 mėnesius nustatyta savaiminė amenorėja / pašalinta gimda ir FSH buvo > 40 TV/l (29,4 %), arba kurioms pašalinta viena arba abi kiaušidės (20,6 %). 31,4 % anksčiau taikyta pakaitinė hormonų terapija (PHT).

Pirminės OASIS 1 ir 2 veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo vidutinio sunkumo arba sunkių VMS dažnio vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo iki 4-osios ir 12-osios savaičių, įskaitant dieną ir naktį patiriamus VMS, matuojamus naudojant kasdienių karščio bangų dienoraštį (KKBD).

OASIS 1 ir 2 tyrimuose elinzanetantu gydytoms moterims, palyginti su placebo, nustatytas statistiškai reikšmingas vidutinio sunkumo arba sunkių VMS dažnio sumažėjimas nuo pradinio vertinimo iki 4-osios ir 12-osios savaičių. 2 lentelėje pateikti OASIS 1 ir 2 per 24 valandas pasireiškusių vidutinio sunkumo arba sunkių VMS vidutinio dažnio pokyčio rezultatai.

2 lentelė. Vidutinio sunkumo arba sunkių VMS vidutinis dažnio pokytis nuo pradinio vertinimo iki 4-osios ir 12-osios savaitės (OASIS 1 ir 2)

Kriterijus	OASIS 1		OASIS 2		Jungtiniai tyrimai (OASIS 1 ir 2)	
	Elinzanetantas 120 mg (N = 199)	Placebas (N = 197)	Elinzanetantas 120 mg (N = 200)	Placebas (N = 200)	Elinzanetantas 120 mg (N = 399)	Placebas (N = 397)
Per 24 valandas						
Pradinis vertinimas						
Vidurkis (SN)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Pokytis nuo pradinio vertinimo iki 4-osios savaitės						
MK vidurkis (SP)	-7,60 (0,43)	-4,31 (0,43)	-8,58 (0,49)	-5,54 (0,49)	-8,05 (0,34)	-4,94 (0,34)
MK vidurkių skirtumas plg. su placebo (SP)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
95 % PI	-4,47; -2,10		-4,40; -1,68		-4,06; -2,16	
p vertė ^a	$< 0,0001$		$< 0,0001$		$< 0,0001$ ^b	
Pokytis nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės						
MK vidurkis (SP)	-8,66 (0,58)	-5,44 (0,59)	-9,72 (0,50)	-6,48 (0,49)	-9,16 (0,39)	-5,97 (0,39)
MK vidurkių skirtumas plg. su placebo (SP)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
95 % PI	-4,81; -1,63		-4,60; -1,88		-4,26; -2,13	
p vertė ^a	$< 0,0001$		$< 0,0001$		$< 0,0001$ ^b	

^a vienpusio kriterijaus p vertė ($\alpha = 0,025$)

^b nominalioji p vertė

PI – pasikliautinis intervalas; MK vidurkis – mažiausiųjų kvadratų vidurkis, apskaičiuotas kartotinių matavimų kovariantų analizei taikant mišrųjį modelį; SN – standartinis nuokrypis; SP – standartinė paklaida

OASIS 1 ir 2 tyrimuose elinzanetantu gydytoms moterims, palyginti su placebo, nustatyti statistiškai reikšmingi rezultatai vertinant šias pagrindines antrines vertinamąsias baigtis:

- vidutinio sunkumo arba sunkių VMS dažnio sumažėjimą nuo pradinio vertinimo iki 1-osios savaitės;
- vidutinio sunkumo arba sunkių VMS sunkumo sumažėjimą nuo pradinio vertinimo iki 4-osios ir 12-osios savaikių;
- bendrojo T rodiklio (miego sutrikimų) pagal PROMIS SD SF 8b skalę pagerėjimą nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės;
- bendrojo rodiklio (su menopauze susijusios gyvenimo kokybės) pagal MENQOL skalę pagerėjimą nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės.

OASIS 1 ir 2 rezultatai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys (OASIS 1 ir 2)

Kriterijus	OASIS 1		OASIS 2		Jungtiniai tyrimai (OASIS 1 ir 2)	
	Elinzanetantas 120 mg (N = 199)	Placebas (N = 197)	Elinzanetantas 120 mg (N = 200)	Placebas (N = 200)	Elinzanetantas 120 mg (N = 399)	Placebas (N = 397)
Per 24 valandas						
VMS dažnis – pradinis vertinimas						
Vidurkis (SN)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
VMS dažnis – pokytis nuo pradinio vertinimo iki 1-osios savaitės						
MK vidurkis (SP)	-5,13 (0,33)	-2,68 (0,33)	-4,93 (0,39)	-3,28 (0,39)	-5,01 (0,26)	-2,98 (0,26)
MK vidurkių skirtumas plg. su placebu (SP)	-2,45 (0,46)		-1,66 (0,55)		-2,03 (0,37)	
95 % PI	-3,36; -1,55		-2,73; -0,58		-2,75; -1,31	
p vertė ^a	< 0,0001		0,0013		< 0,0001 ^b	
VMS sunkumas – pradinis vertinimas						
Vidurkis (SN) ^c	2,56 (0,22)	2,53 (0,23)	2,53 (0,24)	2,54 (0,24)	2,54 (0,23)	2,53 (0,24)
VMS sunkumas – pokytis nuo pradinio vertinimo iki 4-osios savaitės						
MK vidurkis (SP)	-0,55 (0,04)	-0,17 (0,05)	-0,56 (0,05)	-0,30 (0,05)	-0,55 (0,03)	-0,24 (0,03)
MK vidurkių skirtumas plg. su placebu (SP)	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,07)		-0,32 (0,05)	
95 % PI	-0,51; -0,26		-0,39; -0,11		-0,41; -0,22	
p vertė ^a	< 0,0001		0,0002		< 0,0001 ^b	
VMS sunkumas – pokytis nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės						
MK vidurkis (SP)	-0,80 (0,06)	-0,33 (0,06)	-0,71 (0,07)	-0,41 (0,06)	-0,80 (0,04)	-0,37 (0,05)

MK vidurkių skirtumas plg. su placebo (SP)	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,06)	
95 % PI	-0,64; -0,31		-0,56; -0,20		-0,55; -0,30	
p vertė ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Per 7 paras						
Bendrasis T rodiklis pagal PROMIS SD SF 8b skalę – pradinis vertinimas						
Vidurkis (SN)	61,0 (7,7)	60,2 (7,2)	61,7 (6,2)	60,7 (7,2)	61,4 (7,0)	60,5 (7,2)
Bendrasis T rodiklis pagal PROMIS SD SF 8b skalę – pokytis nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės						
MK vidurkis (SP)	-10,41 (0,60)	-4,83 (0,62)	-10,28 (0,54)	-5,97 (0,53)	-10,33 (0,40)	-5,39 (0,41)
MK vidurkių skirtumas plg. su placebo (SP)	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
95 % PI	-7,18; -3,98		-5,77; -2,86		-6,02; -3,85	
p vertė ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Bendrasis rodiklis pagal MENQOL – pradinis vertinimas						
Vidurkis (SN)	4,56 (1,27)	4,49 (1,31)	4,48 (1,14)	4,49 (1,17)	4,52 (1,20)	4,49 (1,24)
Bendrasis rodiklis pagal MENQOL – pokytis nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės						
MK vidurkis (SP)	-1,36 (0,08)	-0,94 (0,08)	-1,29 (0,09)	-1,00 (0,08)	-1,32 (0,06)	-0,96 (0,06)
MK vidurkių skirtumas plg. su placebo (SP)	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
95 % PI	-0,64; -0,20		-0,53; -0,07		-0,52; -0,20	
p vertė ^a	< 0,0001		0,0059		< 0,0001 ^b	

^a viopusio kriterijaus p vertė ($\alpha = 0,025$)

^b nominalioji p vertė

^c skalėse nurodyti balais nuo 1 (lengvas) iki 3 (sunkus); duomenys, gauti iš *post-hoc* analizės, vertinant vidutinio sunkumo arba sunkius VMS

PI – pasikliautinis intervalas; MK vidurkis – mažiausių kvadratų vidurkis, apskaičiuotas kartotinių matavimų kovariantų analizei taikant mišrųjį modelį; MENQOL – su menopauze susijusios gyvenimo kokybės skalė (angl. *menopause-specific quality of life*); PROMIS SD SF 8b – paciento praneštų padarinių matavimo informacinės sistemos, skirtos miego sutrikimams registruoti, trumpoji forma 8b; SN – standartinis nuokrypis; SP – standartinė paklaida

Vidutinio sunkumo arba sunkių adjuvantinės endokrininės terapijos sukeltų VMS gydymas (OASIS 4)

Elinzanetanto veiksmingumas ir saugumas, gydant vidutinio sunkumo arba sunkius adjuvantinės endokrininės terapijos sukeltus VMS, tirti atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojame, daugiacentriame III fazės tyrime (OASIS 4) su moterimis, kurioms nustatytas hormonų receptoriams teigiamas krūties vėžys arba yra didelė jo rizika. Iš viso 474 moterys atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 suskirstytos vartoti 120 mg elinzanetanto arba placebo vieną kartą per parą prieš miegą, gydymą tęsiant 12 savaičių, po kurių sekė 40 savaičių vartotas elinzanetantas iki bendros, iki 52 savaičių gydymo trukmės. Iš jų 473 moterys buvo sirgusios krūties vėžiu, o 1-ai moteriai buvo didelė krūties vėžio išsivystymo rizika. Į OASIS 4 įtrauktos moterys, per savaitę patiriančios bent 35 vidutinio sunkumo arba sunkius VMS, įskaitant naktį pasireiškiančius VMS. Visoms moterims kartu taikyta adjuvantinė endokrininė terapija tamoksifenu (55,4 %) arba aromatazės inhibitoriais (44,6 %, pvz., anastrozolu), abiem atvejais su gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnAH) analogais ir be jų.

Iš esmės pacienčių demografiniai duomenys abiejose gydymo grupėse buvo pasiskirstę tolygiai. Vidutinis moterų amžius buvo 51 metai (intervalas: 28-70 metų), o 18 moterų (3,8 %) buvo 65 metų arba vyresnės. Dauguma moterų buvo baltos odės (88,2 %); 1,5 % juodaodės arba afroamerikietės,

0,4 % azijietės ir 2,5 % ispanų arba lotynų amerikiečių etninės kilmės. Į tyrimo populiaciją įtrauktos moterys, kurioms anksčiau pašalinta gimda (12,4 %) arba anksčiau pašalinta viena arba abi kiaušidės (12,2 %).

Iš 474 moterų 321 (67,7 %) klasifikuota kaip nevaisingos moterys, o 153 (32,3 %) – kaip vaisingos moterys (VM). Moterys, priskiriamos VM, turėjo naudoti ypač veiksmingą kontracepcijos metodą.

Pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo vidutinio sunkumo arba sunkių VMS dažnio vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo iki 4-osios ir 12-osios savaitės, įskaitant dieną ir naktį patiriamus VMS, matuojamus naudojant KKBD.

OASIS 4 tyrime elinzanetantu gydytoms moterims, palyginti su placebo, nustatytas statistiškai reikšmingas vidutinio sunkumo arba sunkių VMS dažnio sumažėjimas nuo pradinio vertinimo iki 4-osios ir 12-osios savaitės ir šis poveikis iki 50-osios savaitės išliko stabilus. 4 lentelėje pateikti OASIS 4 per 24 valandas pasireiškusių vidutinio sunkumo arba sunkių VMS vidutinio dažnio pokyčio rezultatai.

4 lentelė. Vidutinio sunkumo arba sunkių VMS vidutinis dažnio pokytis nuo pradinio vertinimo iki 4-osios ir 12-osios savaitės (OASIS 4)

Kriterijus	OASIS 4	
	Elinzanetantas, 120 mg (N = 316)	Placebas (N = 158)
Per 24 valandas		
Pradinis vertinimas		
Vidurkis (SN)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Pokytis nuo pradinio vertinimo iki 4-osios savaitės		
MK vidurkis (SP)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
MK vidurkių skirtumas, plg. su placebo (SP)	-3,48 (0,44)	
95 % PI	-4,35; -2,61	
p vertė ^a	< 0,0001	
Pokytis nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės		
MK vidurkis (SP)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
MK vidurkių skirtumas, plg. su placebo (SP)	-3,38 (0,43)	
95 % PI	-4,21; -2,54	
p vertė ^a	< 0,0001	

^a vienpusio kriterijaus p vertė ($\alpha = 0,025$)

PI – pasikliautinis intervalas; MK vidurkis – mažiausių kvadratų vidurkis, apskaičiuotas kartotinių matavimų kovariantų analizei taikant mišrųjį modelį; SN – standartinis nuokrypis; SP – standartinė paklaida

OASIS 4 tyrime elinzanetantu gydytoms moterims, palyginti su placebo, nustatyti statistiškai reikšmingi rezultatai vertinant šias pagrindines antrines vertinamąsias baigtis:

- bendrojo T rodiklio (miego sutrikimų) pagal PROMIS SD SF 8b skalę pagerėjimą nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės;
- bendrojo rodiklio (su menopauze susijusios gyvenimo kokybės) pagal MENQOL skalę pagerėjimą nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės.

Tam tikri rezultatai, gauti OASIS 4 metu, atitiko rezultatus, nustatytus pacientėms, patiriančioms vidutinio sunkumo arba sunkių su menopauze susijusių VMS (OASIS 1 ir 2). Pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai, gauti OASIS 4 tyrime, pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys (OASIS 4)

Kriterijus	OASIS 4	
	Elinzanetantas, 120 mg (N = 316)	Placebas (N = 158)
Per 7 paras		
Bendrasis T rodiklis pagal PROMIS SD SF 8b skalę – pradinis vertinimas		
Vidurkis (SN)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
Pokytis nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės		
MK vidurkis (SP)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
MK vidurkių skirtumas, plg. su placebo (SP)	-6,12 (0,70)	
95 % PI	-7,49; -4,75	
p vertė ^a	< 0,0001	
Bendrasis rodiklis pagal MENQOL – pradinis vertinimas		
Vidurkis (SN)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
Pokytis nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės		
MK vidurkis (SP)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
MK vidurkių skirtumas, plg. su placebo (SP)	-0,68 (0,10)	
95 % PI	-0,88; -0,48	
p vertė ^a	< 0,0001	

^a viopusio kriterijaus p vertė ($\alpha = 0,025$)

PI – pasikliautinis intervalas; MK vidurkis – mažiausių kvadratų vidurkis, apskaičiuotas kartotinių matavimų kovariantų analizei taikant mišrųjį modelį; MENQOL – su menopauze susijusios gyvenimo kokybės skalė (angl. *menopause-specific quality of life*); PROMIS SD SF 8b – pacienčių praneštų padarinių matavimo informacinės sistemos, skirtos miego sutrikimams registruoti, trumpoji forma 8b; SD – standartinis nuokrypis; SP – standartinė paklaida

Saugumas gimdos gleivinei

Elinzanetanto saugumas gimdos gleivinei daugiausia vertintas OASIS 3 klinikiniame tyrime remiantis transvaginaliniu ultragarsiniu tyrimu ir 142 gimdos gleivinės biopsijomis, atliktomis po 52 gydymo elinzanetantu savaitių. Transvaginalinis ultragarsinis tyrimas gimdos gleivinės sustorėjimo neparodė. Remiantis gimdos gleivinės biopsijomis, gimdos gleivinės hiperplazijos arba piktybinių navikų atvejų nenustatyta.

Saugumas krūtims

Klinikiniame tyrime OASIS 4, vykusiame iki 52 savaitės, nustatytas krūties vėžio atsinaujinimo dažnis pacientėms, vartojusioms tamoksifeno buvo 0,4 %, o pacientėms, vartojusioms aromatazės inhibitorių – 1,9 %, palyginti su atitinkamai 3,4 % ir 2,1 % dažnio rodikliais, skelbiamais literatūroje.

Saugumas kaulams

Elinzanetanto saugumas kaulams vertintas 343 iš 628 moterų klinikinio tyrimo OASIS 3 metu atliekant kaulų mineralinio tankio (KMT) matavimus. Po 52 gydymo savaitių nustatytas vidutinis procentinis KMT pokytis nuo pradinio vertinimo elinzanetanto vartojusioms moterims buvo panašus į nustatytą vartojusioms placebo ir atitiko tikėtinus su amžiumi susijusius pokyčius per metus.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra registruotoją atleido nuo įpareigojimo pateikti Lynkuet tyrimus su visais vaikų populiacijos pogrupių duomenis, kuriais būtų vertinamas gydymas vidutinio sunkumo ir sunkių VMS, susijusių su menopauze arba sukeltų adjuvantinės endokrininės terapijos, taikomos krūties vėžiui gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vartojant minkštąsias elinzanetanto želatinines kapsules dozėmis nuo 25 mg iki 600 mg, nustatytas dozei proporcingas $C_{\max}$ didėjimas. AUC didėja proporcingai dozei, kai vartojamos dozės nuo 25 mg iki 120 mg, ir daugiau nei proporcingai dozei, kai vartojamos dozės nuo 160 mg iki 600 mg. Pusiausvyrinė elinzanetanto koncentracija plazmoje susidaro per 5-7 paras kasdienio vartojimo, esant < 2 kartų kaupimuisi.

Absorbcija

Absoliutusias elinzanetanto biologinis prieinamumas – 52 %.

Vartojant 120 mg elinzanetanto su maistu, $C_{\max}$ sumažėja 60-70 %, o $AUC_{(0-24)}$ – 20-40 %, bet poveikio AUC nepastebėta. Tuo tarpu $t_{\max}$, kuris nevalgius buvo 1-1,5 val., pavalgis pailgėjo iki 3-4 valandų. Nesitikima, kad maisto poveikis turėtų klinikinės reikšmės vaistinio preparato veiksmingumui. Lynkiet galima vartoti valgio metu ar nevalgius (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Didžioji dalis elinzanetanto (> 99 %) jungiasi su plazmos baltymais ir šiam jungimuisi turi įtakos cirkadinių ritmų svyravimai. Pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykis yra nuo 0,6 iki 0,7. Suleidus į veną, vidutinis elinzanetanto pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei būsenai (V_{ss}) yra 137 l – tai rodo platų pasiskirstymą už kraujagyslių ribų. Elinzanetanto ekspozicija žmonių galvos smegenyse nustatyta klinikinės pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimais.

Biotransformacija

Elinzanetantą daugiausia metabolizuoja CYP3A4, kuriam veikiant susidaro 3 veiklieji metabolitai (M30/34 [13,7 %], M27 [7,6 %], M18/21 [4,9 %]). Nedidelį kiekį elinzanetanto taip pat metabolizuoja CYP3A5 ir UGT-ės. Aktyvūs metabolitai panašiai stipriai veikia žmonių NK-1 ir NK-3 receptorius kaip elinzanetantas ir sudaro < 50 % farmakologinio poveikio. Šių metabolitų ir pirminio vaistinio preparato santykis plazmoje yra maždaug 0,39.

Eliminacija

Elinzanetantas daugiausia eliminuojamas vykstant metabolizmui. Elinzanetanto klirensas po vienkartinės dozės į veną yra 8,77 l/val. Išgėrus elinzanetanto, apytikriai 90 % dozės išsiskyrė su išmatomis (daugiausia metabolitų pavidalu), o mažiau kaip 1 % – su šlapimu. Moterims, patiriančioms VMS, elinzanetanto pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 45 valandos po dauginių dozių vartojimo, o sveikoms savanorėms po vienkartinės dozės – nuo 11,2 iki 33,8 valandų.

Nešiklis

Elinzanetantas yra baltymo nešiklio P-glikoproteino (P-gp) substratas *in vitro*. Dėl didelės elinzanetanto skvarbos per membranas ir pagrindinės jo eliminacijos, vykstant metabolizmui, kliniškai svarbios sąveikos su P-gp inhibitoriais ir induktoriais nesitikima.

Sutrikusi kepenų funkcija

Klinikinės farmakokinetikos tyrime, po kelių 120 mg elinzanetanto dozių vartojimo pacientėms, kurioms yra A klasės pagal *Child-Pugh* skalę (lengvas) lėtinis kepenų funkcijos sutrikimas, vidutinė elinzanetanto $C_{\max}$ padidėjo 1,2 karto, o $AUC_{(0-24)}$ – 1,5 karto, palyginti su sveikomis savanorėmis, kurių kepenų funkcija normali. Pacientėms, turinčioms B klasės pagal *Child-Pugh* skalę (vidutinio sunkumo) lėtinį kepenų funkcijos sutrikimą, vidutinė elinzanetanto $C_{\max}$ ir $AUC_{(0-24)}$ padidėjo 2,3 karto.

Elinzanetanto tyrimų su pacientėmis, kurioms yra C klasės pagal *Child-Pugh* skalę (sunkus) lėtinis kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Atliekant klinikinės farmakokinetikos tyrimą, po vienkartinės 120 mg elinzanetanto dozės vartojimo pacientams, kurioms yra vidutinio sunkumo (aGFG 30-59 ml/min/1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, vidutinė elinzanetanto C_{max, neprisijung.} padidėjo 2,3 karto, o AUC_{neprisijung.} – 2,2 karto. Pacientams, kurioms yra sunkus (aGFG mažesnis nei 30 ml/min/1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, vidutinė elinzanetanto C_{max, neprisijung.} ir AUC_{neprisijung.} padidėjo 1,9 karto.

Elinzanetantas netirtas su pacientėmis, sergančiomis galutinės stadijos inkstų liga (aGFG < 15 ml/min/1,73 m²).

Amžiaus, rasės ir kūno svorio įtaka

Amžius (nuo 22 iki 75 metų), rasė (baltaodžių, juodaodžių ar afroamerikiečių, azijiečių) ir kūno svoris (nuo 45 iki 129 kg) elinzanetanto farmakokinetikai kliniškai reikšmingos įtakos neturi.

Inhibicinės ir indukcinės sąveikos tikimybė fermentų ir nešiklių atžvilgiu

In vitro tyrimai parodė, kad žarnyne susidarius didžiausiai koncentracijai, elinzanetantas veikia kaip CYP3A4 ir nešiklių P-glikoproteino (P-gp) bei BCRP inhibitorius. Susidarius didžiausiai koncentracijai vartų venoje, elinzanetantas veikia kaip OATP1B1 ir 1B3 inhibitorius. Pasiekus didžiausias sisteminės koncentracijas, elinzanetantas veikia kaip tiesioginis ir nuo laiko priklausomas CYP3A4 inhibitorius ir nešiklių P-gp, BCRP, OATP1B3 bei MATE1 inhibitorius. Esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, elinzanetantas neveikia kaip AhR, CAR ar PXR induktoriai. Klinikiniais tyrimais buvo tirta elinzanetanto inhibicinės sąveikos su CYP3A4 (vartojant vienkartinės ir kartotinės elinzanetanto dozės) bei nešikliais P-gp (dabigatrano eteksilatu), BCRP, OATP1B1 ir 1B3 (rozuvastatinu) tikimybė. Elinzanetantas veikia kaip silpnas CYP3A4 inhibitorius pagal midazolamo, naudoto kaip pamatinis substratas, rodiklius (C_{max} padidėjo nuo 1,1 iki 1,5 karto, o AUC padidėjo nuo 1,4 iki 1,8 karto). Elinzanetantas neveikė dabigatrano eteksilato, kuris naudotas kaip referencinis P-gp substratas, FK rodiklių. Vartojant elinzanetanto, nuo 1,2 iki 1,3 karto padidėjo rozuvastatino (t. y. BCRP, OATP1B1 ir 1B3 substrato) FK rodikliai. Klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų, specialiai skirtų sąveikai su MATE1, neatlikta. Tačiau klinikiniame tyrime vartojant supraterapinės 600 mg dozės, poveikio kreatinino klirensui nenustatyta. Iš esmės, tai rodo, kad *in vitro* stebėta galima sąveika yra kliniškai nereikšminga. Tyrime OASIS 4 paimta pavienių kraujo mėginių ir ištirtos tamoksifeno bei jo metabolitų (N-desmetiltamoksifeno, 4-hidroksitamoksifeno ir endoksifeno) koncentracijos vertės. Kartu vartojant elinzanetanto, nenustatyta tamoksifeno ir jo metabolitų poveikio pusiausvyrinės būsenos koncentracijai plazmoje.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, fototoksiškumo, genotoksiškumo ir galimo piktnaudžiavimo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Sisteminis toksinis poveikis

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai atlikti su žiurkėmis ir *Cynomolgus* porūšio beždžionėmis. Žiurkių patelėms 4 savaites kasdien duodant elinzanetanto dozes, atitinkančias 40 kartų didesnę AUC₍₀₋₂₄₎, nei susidaro gydomąją dozę žmonėms, nustatytas makšties epitelio gleivėjimas, gimdos atrofija ir išliekantys geltonkūniai.

Atliekant vieną 13 savaičių tyrimą su žiurkėmis, kurioms vaistinio preparato buvo duodama du kartus per parą, kasdien duodant elinzanetanto dozes, atitinkančias 4 kartus (patinėliams) arba 7 kartus (patelėms) didesnę AUC₍₀₋₂₄₎, nei susidaro gydomąją dozę vartojant žmonėms, nevalingų raumenų spazmų nuo 24-osios paros atsirado 10 iš 88 gyvūnų, kuriems vėliau taip pat pasireiškė traukuliai nuo 34-osios paros. To paties tyrimo metu duodant elinzanetanto dozes, atitinkančias 16 arba daugiau

kartų didesnę $AUC_{(0-24)}$, nei susidaro gydymą dozę vartojant žmonėms, nustatyta skeleto raumenų degeneracija ir nekrozė. Traukulių taip pat nustatyta atliekant 2 metų trukmės tyrimą su žiurkėmis, kurio metu buvo skirtos dozės, atitinkančios 20 arba daugiau kartų didesnę $AUC_{(0-24)}$, nei vartojant atitinkamą gydymą dozę žmonėms.

Cynomolgus porūšio beždžionėms 39 savaites kasdien du kartus per parą duodant 60 mg/kg per parą arba didesnes elinzanetanto dozes, nustatytas sumažėjęs ciklinis kiaušidžių aktyvumas. To paties tyrimo metu duodant 80 mg/kg per parą elinzanetanto, nustatytas viduriavimas. Viduriavimo nenustatyta duodant mažesnę 60 mg/kg per parą dozę, nors sisteminė ekspozicija buvo 1,8 karto didesnė.

Embriotoksiškumas, teratogeniškumas ir toksinis poveikis reprodukcijai

Elinzanetanto poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimuose su žiurkėmis ir triušiais skiriant dozes, nuo kurių susidaro atitinkamai 16 kartų ir 1 kartą didesnė ekspozicija pagal $AUC_{(0-24)}$, nei gydymą dozę vartojantiems žmonėms, toksinio poveikio embrionui ir vaisiui nenustatyta.

Žiurkių patelių vaisingumo ir ankstyvojo embrionų vystymosi tyrimuose duodant dozę, nuo kurios susidaro 16 kartų didesnė $AUC_{(0-24)}$, nei gydymą dozę vartojantiems žmonėms, nustatytas didesnis embrionų žūtis prieš implantaciją ir po jos dažnis procentais (dėl kurio sumažėjo vadų dydis) ir mažesnis vaisiaus kūno svoris. Šio poveikio nenustatyta duodant dozes, nuo kurių susidaro 4 kartus didesnė $AUC_{(0-24)}$, nei gydymą dozę vartojantiems žmonėms.

Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimuose su žiurkėmis duodant dozes, nuo kurių susidaro 23 kartus didesnė $AUC_{(0-24)}$, nei gydymą dozę vartojantiems žmonėms, F₀ kartos patelėms nustatyta embrionų žūtis po implantacijos, pailgėjo gestacija, užtruko gimdymas ir jis buvo sunkus (distocija), be to, jaunikliai buvo mažesnio svorio (saugumo riba 6,7 karto didesnė esant nepastebėto neigiamo poveikio ribai [angl. *No Observed Adverse Effect Level, NOAEL*]). 5-ąją parą po gimdymo stebėtas didesnis bendrasis jauniklių žūtis dažnis ir atitinkamas jų gyvybingumo sumažėjimas, kai ekspozicija atitiko gydymą ekspoziciją žmonėms.

Radioaktyviai žymėto elinzanetanto davus žiurkėms laktacijos metu, su pienu išsiskyrė maždaug 6 % elinzanetanto dozės.

Žiurkių veislinėms patelėms duodant kliniškai reikšmingas dozes, sumažėjo pieno gamyba.

Kancerogeniškumas

Atliekant 2 metų trukmės elinzanetanto kancerogeniškumo tyrimą su žiurkėmis nustatytas gimdos neoplazmų ir limfomų dažnio padidėjimas. Tai nustatyta duodant dozę, atitinkančią bent 29 kartus didesnę bendrą $AUC_{(0-24)}$, nei sudaro gydymą dozę žmonėms, todėl jis nėra laikomas kliniškai reikšmingu. Šio poveikio nestebėta duodant dozę, atitinkančią 7 kartus didesnę $AUC_{(0-24)}$, nei susidaro gydymą dozę vartojant žmonėms. Padidėjęs sergamumas gimdos neoplazmomis senyvoms žiurkėms, patiriančioms reprodukcinės sistemos senėjimą esant reikšmingam kūno svorio sumažėjimui, panašus į poveikį, stebėtą mitybos ribojimo tyrimuose su žiurkėmis ir esant vaistų sukeltai lėtinei hipoprolaktinemijai – tai žiurkėms būdingas veikimo mechanizmas, kuris nėra reikšmingas žmonėms.

26 savaičių trukmės elinzanetanto kancerogeniškumo tyrime su transgeninėmis pelėmis su vaistiniu preparatu susijusių neoplazmų nenustatyta duodant iki didžiausios dozės, atitinkančios 3 kartus (patinėliams) arba 2 kartus (patelėms) didesnę $AUC_{(0-24)}$, nei susidaro gydymą dozę vartojant žmonėms.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Pavojaus aplinkai vertinimo tyrimai parodė, kad elinzanetantas gali kelti riziką vandens aplinkai (žr. 6.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės užpildas

Visų racematų alfa-tokoferolis (E307)
Makrogolgliceridų kaprilokaproilatai
Glicerolio monokaprilokapratas
Glicerolio monooleatas (E471)
Polisorbatas 80 (E433)

Kapsulės apvalkalas

Želatina
Iš dalies dehidratuoto skystojo sorbitolio (E420) ir glicerolio (E422) mišinys
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Vidutinės grandinės trigliceridai
Fosfatidilcholino tirpalas (53 %) vidutinės grandinės trigliceriduose
Titano dioksidas (E171)

Spaustuviniai dažai

Makrogolis 400 (E1521)
Polivinilacetato ftalatas
Propilenglikolis (E1520)
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC / PCTFE-aliuminio / PET / popierinė lizdinė plokštelė, kurioje yra 12 minkštųjų kapsulių (6 × 2 dalomosios).

Kiekvienoje pakuotėje yra 24 arba 60 minkštųjų kapsulių.

Kiekvienoje sudėtinėje pakuotėje yra 180 (3 pakuotės po 60) minkštųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Šis vaistinis preparatas gali kelti pavojų aplinkai (žr. 5.3 skyrių). Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1991/001 – Lynkuet 60 mg – 24 minkštosios kapsulės
EU/1/25/1991/002 – Lynkuet 60 mg – 60 minkštųjų kapsulių
EU/1/25/1991/003 – Lynkuet 60 mg – 180 minkštųjų kapsulių

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – SUDĖTINĖ PAKUOTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lynkuet 60 mg minkštosios kapsulės
elinzanetantas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 60 mg elinzanetanto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sorbitolio. **Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Minkštoji kapsulė (kapsulė)

Sudėtinė pakuotė: 180 (3 pakuotės po 60) **minkštųjų** kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Kapsulių negalima pjaustyti, kramtyti arba trinti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/25/1991/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Lynkuet

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – TARPINĖ PAKUOTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lynkuet 60 mg minkštosios kapsulės
elinzanetantas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 60 mg elinzanetanto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sorbitolio. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Minkštoji kapsulė (kapsulė)

3 mėnesių pakuotės dalis, kurioje yra 60 minkštųjų kapsulių. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Kapsulių negalima pjaustyti, kramtyti arba trinti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/25/1991/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Lynkuet

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lynkuet 60 mg minkštosios kapsulės
elinzanetantas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 60 mg elinzanetanto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sorbitolio. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Minkštoji kapsulė (kapsulė)

24 minkštosios kapsulės
60 minkštųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Kapsulių negalima pjaustyti, kramtyti arba trinti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Lynkuet

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lynkuet 60 mg kapsulės
elinzanetantas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Bayer AG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Lynkuet 60 mg minkštosios kapsulės elinzanetantas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lynkuet ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lynkuet
3. Kaip vartoti Lynkuet
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lynkuet
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lynkuet ir kam jis vartojamas

Lynkuet sudėtyje yra veikliosios medžiagos elinzanetanto. Tai yra nehormoninis vaistas.

Jis skirtas **vidutinio sunkumo arba sunkiems vazomotoriniams simptomams** gydyti:

- kai jie susiję su menopauze;
- kai juos sukėlė vadinamoji adjuvantinė endokrininė terapija, skiriama esant krūties vėžiui. Tai hormonus slopinantys vaistai (pvz., tamoksifenas arba anastrozolas), skirti vėžio pasikartojimui išvengti po vėžio gydymo.

Vazomotoriniais simptomais vadinamas staigus šilumos ar stipraus karščio pojūtis, dažniausiai apimantis veidą, kaklą ir krūtinę, bei diurninis ar naktinis prakaitavimas, dar vadinami karščio bangomis ar naktiniu prakaito pylimu.

Kaip veikia Lynkuet

Lynkuet veikliosios medžiagos elinzanetanto poveikis pasireiškia galvos smegenyse esančių tam tikrų nervų ląstelių (vadinamųjų kisseptino / neurokinino B / dinorfino neuronų) aktyvumo blokavimu; šios ląstelės dalyvauja reguliuojant kūno temperatūrą ir miegą. Blokuodamas šias nervų ląsteles, Lynkuet padeda slopinti karščio bangas ir naktinį prakaitavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Lynkuet

Lynkuet vartoti draudžiama, jeigu

- yra alergija elinzanetantui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdama vartoti Lynkuet, jeigu

- vartojate tam tikrų vaistų, kurie slopina kepenų fermento CYP3A4 tinkamą veikimą. Vartojant šiuos vaistus kartu, Lynkuet gali išlikti Jūsų organizme ilgiau, todėl gali padidėti šalutinių poveikių rizika. Pavyzdžiui, tai gali būti vaistai, skirti infekcijoms gydyti, pvz., itraconazolas, klaritromicinas, ritonaviras, kobicistatas arba vaistai, skirti krūties vėžiui gydyti, pvz., ribociklibas;
- jeigu Jums taikoma estrogenų pakaitinė hormonų terapija (vaistai, skirti gydyti estrogenų trūkumo simptomams).

Jeigu abejojate, ar vartojate tokių vaistų, kreipkitės į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas nėra skirtas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Lynkuet

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikra, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai taikoma su receptu ar be recepto įsigytiems vaistams arba nereceptiniams paroduamiems vaistams, pvz., vitaminams, maisto papildams arba augaliniams vaistams.

Tam tikri vaistai gali turėti įtakos Lynkuet veikimui arba Lynkuet gali turėti įtakos šių vaistų veikimui. Tai gali būti vaistai, vartojami:

- grybelinėms arba bakterinėms infekcijoms gydyti, pvz., itraconazolas, klaritromicinas, eritromicinas, ciprofloksacinas, flukonazolas;
- ŽIV infekcijoms gydyti, pvz., ritonaviras, kobicistatas;
- krūties vėžiui gydyti, pvz., ribociklibas;
- aukštam kraujospūdžiui, krūtinės srities skausmui ir greitam širdies ritmui gydyti, pvz., verapamilis;
- persodinto organo atmetimo profilaktikai, pvz., ciklosporinas, takrolimusas;
- ilgalaikiam skausmui malšinti, pvz., fentanilis.

Lynkuet vartojimas su maistu ir gėrimais

Kol vartojate šį vaistą, nevalgykite greipfrutų ir negerkite jų sulčių. Greipfrutai taip pat slopina tinkamą fermento CYP3A4 veikimą, todėl Lynkuet gali ilgiau išlikti organizme. Tai gali padidinti šalutinių poveikių riziką.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite šio vaisto, jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia.

Jeigu galite pastoti, Jūs arba Jūsų partneris turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kad nepastotumėte šio vaisto vartojimo metu. Pasitarkite su gydytoju dėl Jums tinkamiausio kontracepcijos metodo.

Jeigu vartodama šį vaistą pastojote, nustokite jį vartoti ir pasitarkite su gydytoju.

Jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu vartodama šį vaistą jaučiate nuovargį arba mieguistumą, vairuokite ir valdykite mechanizmus ypač atsargiai.

Lynkuet sudėtyje yra sorbitolio

Kiekvienoje šio vaisto kapsulėje yra 71 mg sorbitolio. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Sorbitolis gali keisti kitų tuo pačiu metu vartojamų geriamųjų vaistų poveikį.

3. Kaip vartoti Lynkuet

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Turite vartoti vieną šio vaisto dozę (2 kapsules) kiekvieną dieną prieš miegą.

Pasakykite gydytojui, jeigu

- šį vaistą vartojate su kitais vaistais;
- sutrikusi Jūsų inkstų funkcija.

Jūsų gydytojas gali sumažinti Jums skirtą dozę iki 1-os kapsulės kasdien prieš miegą.

Kapsulę (-es) reikia nuryti visą (-as), užgeriant stikline vandens. Nepjaustykite, nekramtykite ir netrinkite kapsulės (-ių), nes ji (-os) yra aliejinės formos.

Ką daryti pavartojus per didelę Lynkuet dozę?

Pavartojus per daug Lynkuet gali padidėti tikimybė patirti šalutinį poveikį ar jis gali būti stipresnis. Pavartojusi per daug šio vaisto, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Pamiršus pavartoti Lynkuet

Jeigu pamiršote pavartoti dozę prieš miegą, kitą dozę vartokite pagal grafiką kitą dieną. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Lynkuet

Nenustokite vartoti Lynkuet, kol to nenurodys gydytojas. Jeigu norite nutraukti šio vaisto vartojimą, prieš baigiant gydymą, pirmiausia pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Moterims, patiriančioms vidutinio sunkumo arba sunkių vazomotorinių simptomų, susijusių su menopauze, pasireiškė šie šalutiniai poveikiai:

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pilvo skausmas
- viduriavimas
- svaigulys
- nuovargis
- galvos skausmas
- raumenų spazmai
- odos bėrimas
- mieguistumas

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- padidėjęs tam tikrų kepenų fermentų (ALT arba AST) aktyvumas
- padidėjęs odos jautrumas saulei

Moterims, patiriančioms vidutinio sunkumo arba sunkių vazomotorinių simptomų, sukeltų adjuvantinės endokrininės terapijos, pasireiškė šie šalutiniai poveikiai:

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- nuovargis

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- depresija, prislėgta nuotaika
- viduriavimas
- padidėjęs tam tikrų kepenų fermentų (ALT) aktyvumas
- svaigulys

- plaukų slinkimas
- raumenų spazmai
- mieguistumas
- sukimosi pojūtis

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- padidėjęs tam tikrų kepenų fermentų (AST) aktyvumas
- padidėjęs odos jautrumas saulei

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lynkuet

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Ant dėžutės ir kiekvienos lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lynkuet sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra elinzanetantas. Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 60 mg elinzanetanto.
- Pagalbinės medžiagos yra visų racematų alfa-tokoferolis (E307), makrogolgliceridų kaprilokaproilatai, želatina, glicerolio monokaprilokapratas, glicerolio monooleatas (E471), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), makrogolis 400 (E1521), vidutinės grandinės trigliceridai, iš dalies dehidratuoto skystojo sorbitolio (E420) ir glicerolio (E 422) mišinys, fosfatidilcholino tirpalas (53 %) vidutinės grandinės trigliceriduose, polisorbatai 80 (E433), polivinilacetato ftalatas, propilenglikolis (E1520), titano dioksidas (E171).

Daugiau informacijos žr. „Lynkuet sudėtyje yra sorbitolio“ 2 skyriuje.

Lynkuet išvaizda ir kiekis pakuotėje

Minkštosios kapsulės (kapsulės) yra matinės, raudonos spalvos ir pailgos formos. Jos pažymėtos baltu įspaudu „EZN60“.

Tiekiamos PVC / PCTFE-aliuminio / PET / popierinėse lizdinėse plokštelėse, supakuotose į dėžutes po 24 arba 60 minkštųjų kapsulių, arba sudėtinėje pakuotėje, kurioje yra 180 (3 pakuotės po 60) minkštųjų kapsulių. Kiekvienoje pakuotėje yra 6 × 2 kapsulės (dalomosios).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Bayer AG
51368 Leverkusen

Vokietija

Gamintojas

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.