

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynkuet 60 mg mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra mīkstā kapsula satur 60 mg elinzanetanta (*elinzanetantum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra mīkstā kapsula satur 71 mg sorbīta (E 420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula (kapsula)

Necaurspīdīga, sarkana, iegarena aptuveni 24 mm gara kapsula ar diametru 11 mm un baltu uzdruku "EZN60".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lynkuet ir paredzēts lietošanai tādu vidēji smagu vai smagu vazomotoro simptomu (VMS) ārstēšanai,

- kas saistīti ar menopauzi (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- kurus izraisa adjuvantā endokrīnā terapija (AET), kas saistīta ar krūts vēzi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā dienas deva ir 120 mg (divas 60 mg kapsulas) elinzanetanta pirms gulētiešanas.

Regulāri jānovērtē simptomātiskās ārstēšanas ieguvumi (piemēram, standarta un/vai vēža apsekošanas aprūpes laikā), jo ārstēšanas nepieciešamība katrai pacientei var atšķirties vai laika gaitā var mainīties.

Vienlaicīga lietošana ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Lietojo ar vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, ieteicamā dienas deva ir 60 mg elinzanetanta (viena 60 mg kapsula) pirms gulētiešanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pēc vidēji spēcīgā inhibitora lietošanas pārtraukšanas (pēc 3-5 inhibitora eliminācijas pusperiodiem) jālieto parastā elinzanetanta deva 120 mg vienu reizi dienā.

Izlaista deva

Ja tiek izlaista deva, nākamā deva jālieto ieplānotajā laikā nākamajā dienā.

Pacientes nedrīkst lietot 2 devas vienā un tajā pašā dienā, lai aizvietotu izlaisto devu.

Gados vecāki cilvēki

Elinzanetanta drošums un efektivitāte sievietēm pēc 65 gadu vecuma nav pierādīta. Šai pacienšu grupai nevar sniegt ieteikumus par devu.

Aknu darbības traucējumi

Pacientēm ar viegliem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) hroniskiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Elinzanetantu nav ieteicams lietot pacientēm ar vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) hroniskiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientēm ar vidēji smagiem līdz smagiem ($\text{aGF}\bar{\text{A}}$ mazāks par $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nieru darbības traucējumiem ieteicamā elinzanetanta dienas deva pirms gulētiešanas ir 60 mg (viena 60 mg kapsula) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientēm ar viegliem ($\text{aGF}\bar{\text{A}}$ 60-89 ml/min/1,73 m^2) nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Elinzanetants nav piemērots lietošanai pediatriskajā populācijā vidēji smagas līdz smagas ar menopauzi saistītas vai AET izraisītas VMS indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Lynkuet ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā pirms gulētiešanas.

Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Kapsulas nedrīkst lauzt, sakošļāt vai sasmalcināt, jo tās satur eļļainu šķīdumu.

Kapsulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu), bet tās nedrīkst lietot kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Zināma grūtniecība vai aizdomas par to (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vienlaicīga lietošana kopā ar citām zālēm

Citohroma P450 izoformas 3A4 (CYP3A4) inhibitori var samazināt elinzanetanta klīrensu, pastiprinot iedarbību. Elinzanetanta vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem nav ieteicama.

Vienlaicīgas lietošanas ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem gadījumā samaziniet elinzanetanta devu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Elinzanetanta lietošana kopā ar citiem līdzekļiem krūts vēža ārstēšanai

Ir novērtēta elinzanetanta lietošana kombinācijā ar AET, kas satur aromatāzes inhibitorus vai tamoksifēnu kopā ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) antagonistiem vai bez tiem. Lēmums ārstēt ar elinzanetantu sievietes, kuras saņem citas zāles, kas nav novērtētas klīniskajos pētījumos, jāpieņem saskaņā ar individuālo ieguvumu un risku izvērtējumu.

Vienlaicīga hormonu aizstājterapijas (HAT) ar estrogēniem lietošana menopauzes izraisītu VMS ārstēšanai

Vienlaicīga elinzanetanta un HAT ar estrogēniem lietošana nav pētīta, tāpēc vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Var lietot lokālus vaginālus preparātus.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Sorbīts

Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu. Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietotu zāļu biopieejamību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz elinzanetantu

Elinzanetanta metabolismu nodrošina CYP3A4, un tas ir P glikoproteīna (P-gp) transportproteīna substrāts.

CYP3A4 inhibitori (vielas, kas pastiprina elinzanetanta iedarbību)

Lietojot vienlaicīgi vairākas itrakonazola – spēcīga CYP3A4 un P-gp inhibitora, dienas devas (200 mg) un 120 mg elinzanetanta, elinzanetanta C_{max} palielinājās aptuveni 3,3 reizes un laukums zem līknes (*area under the curve*, AUC) – starp 4,6 un 6,3 reizēm.

Atbilstoši fizioloģijā balstītai farmakokinētikas (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) modelēšanai, pēc vienlaicīgas 120 mg elinzanetanta un vidēji spēcīga CYP3A4 inhibitora eritromicīna lietošanas prognozēta elinzanetanta AUC palielināšanās 3 reizes un C_{max} – 2 reizes. Atbilstoši PBPK modelēšanai, pēc vienlaicīgas 60 mg elinzanetanta un vidēji spēcīga CYP3A4 inhibitora eritromicīna lietošanas, prognozēta AUC palielināšanās 1,4 reizes, bet C_{max} rādītāja izmaiņas nav sagaidāmas salīdzinājumā ar 120 mg elinzanetanta monoterapijas lietošanu. Atbilstoši PBPK modelēšanai, pēc vienlaicīgas 120 mg elinzanetanta un vāja CYP3A4 inhibitora cimetidīna lietošanas prognozēta elinzanetanta AUC palielināšanās 1,5 reizes un C_{max} – 1,3 reizes.

Elinzanetantu nedrīkst lietot kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, itrakonazolu, klaritromicīnu, ritonavīru, kobicistatu vai ribociklibu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Elinzanetantu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar greipfrūtiem (sulu).

Lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, eritromicīnu, ciprofloksacīnu, flukonazolu, verapamilu), elinzanetanta dienas deva ir 60 mg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vāju CYP3A4 inhibitoru devas pielāgošana nav nepieciešama.

Elinzanetanta ietekme uz citām zālēm

Elinzanetants ir vājš CYP3A4 inhibitors. Lietojot vienlaicīgi midazolāmu – jutīgu CYP3A4 substrātu, un vairākas 120 mg elinzanetanta dienas devas, midazolāma C_{max} palielinājās 1,5 reizes un AUC – 1,8 reizes.

Lietojot elinzanetantu vienlaicīgi ar jutīgiem CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko diapazonu (piemēram, ciklosporīnu, fentanilu vai takrolimu), jāievēro piesardzība. Jāievēro attiecīgie ieteikumi šo CYP3A4 substrātu zāļu informācijā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Lynkuet ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja Lynkuet terapijas laikā iestājas grūtniecība, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Dati par elinzanetanta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami vai arī tie ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Šai pacienšu grupai ieteicams lietot nehormonālus kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai elinzanetants/metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakokinētiskie dati par dzīvniekiem liecina par elinzanetanta/metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Lynkuet jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par elinzanetanta ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami.

Fertilitātes pētījumos žurku mātītēm elinzanetants neietekmēja fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Elinzanetants maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Iespējamās ar elinzanetantu saistītās nevēlamās blakusparādības ir miegainība un nogurums. Tāpēc sievietēm jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, ja terapijas ar elinzanetantu laikā viņām ir šādas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās ar elinzanetantu saistītās nevēlamās blakusparādības ($\geq 5\%$) bija šādas:

- ar menopauzi saistīti VMS: galvassāpes (7,8%) un nogurums (5,0%);
- AET izraisīti VMS: nogurums (14,2%), miegainība (9,5%), caureja (7,1%), depresija (6,2%) un muskuļu spazmas (5,2%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Elinzanetanta drošuma profila dati ir iegūti no sievietēm, kuras saņēmušas vismaz vienu 120 mg elinzanetanta devu:

- 1 113 ārstētām sievietēm ar menopauzes izraisītiem VMS 3 III fāzes (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) un 1 II fāzes (SWITCH-1) klīniskajā pētījumā un
- 465 ārstētām sievietēm ar AET izraisītiem VMS atsevišķā III fāzes klīniskajā pētījumā (OASIS 4).

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas 1. tabulā. Tās ir sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai.

Nevēlamās blakusparādības ir grupētas pēc to sastopamības biežuma. Sastopamības biežums ir definēts atbilstoši šādiem kritērijiem: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums	Ar menopauzi saistītie VMS	AET izraisītie VMS
Psihiskie traucējumi	Bieži		Depresija Depresīvs noskaņojums
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis galvassāpes Miegainība	Reibonis Miegainība Vertigo
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Sāpes vēderā Caureja	Caureja
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži		Paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis*
	Retāk	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis* Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis*	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi	Alopēcija
	Retāk	Fotosensitivitātes reakcijas*	Fotosensitivitātes reakcijas*
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Muskuļu spazmas	Muskuļu spazmas
Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži		Nogurums
	Bieži	Nogurums	

* Skatiet punktu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts"

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Fotosensitivitātes reakcijas

Apvienotajos drošuma datos līdz 52 nedēļām fotosensitivitātes reakcijas bija 0,4% ar elinzanetantu ārstēto pacientu un 0,1% ar placebo ārstēto pacientu.

OASIS 4 pētījumā līdz 52 nedēļām fotosensitivitātes reakcijas tika ziņotas 0,9% ar elinzanetantu ārstēto pacientu un 0,6% ar placebo ārstēto pacientu.

Paaugstināts ALAT un ASAT līmenis

Apvienotajos drošuma datos līdz 52 nedēļām paaugstināts ALAT līmenis bija 0,6% ar elinzanetantu ārstēto pacientu un 0,5% ar placebo ārstēto pacientu. Paaugstināts ASAT līmenis bija 0,4% ar elinzanetantu ārstēto pacientu un 0,5% ar placebo ārstēto pacientu.

OASIS 4 pētījumā līdz 52 nedēļām paaugstināts ALAT līmenis bija 1,1% ar elinzanetantu ārstēto pacientu un 0,6% ar placebo ārstēto pacientu. Paaugstināts ASAT līmenis bija 0,6% ar elinzanetantu ārstēto pacientu un nevienai ar placebo ārstētai pacientei.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos veselīgiem brīvprātīgajiem ir pārbaudītas vienreizējas elinzanetanta devas līdz 600 mg.

Nevēlamās blakusparādības, lietojot lielākas devas, bija līdzīgas blakusparādībām terapeitiskās devas lietošanas gadījumā, bet tās radās nedaudz biežāk un bija mēreni izteiktākas. 5 dienas lietojot vairākas līdz 240 mg lielas devas vienu reizi dienā, drošums un panesamība bija līdzīga drošumam un panesamībai, lietojot ieteicamo elinzanetanta dienas devu 120 mg.

Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro un jāapsver atbalsta terapija atkarībā no simptomiem.

Lynkuet nav specifiska antidota.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi ginekoloģiskie līdzekļi, citi ginekoloģiskie līdzekļi, ATĶ kods: G02CX07

Darbības mehānisms

Elinzanetants ir nehormonāls, selektīvs neirokinīna 1 (NK-1) un 3 (NK-3) receptoru antagonists. Tas bloķē NK-1 un NK-3 receptoru signālu pārvadi uz kispeptīna/neirokinīna B/dinorfīna (KNDy) neironiem, kas, domājams, normalizē termoregulācijā un miega regulācijā iesaistīto neironu aktivitāti.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc vienreizējas iekšķīgi lietotas elinzanetanta devas, kas līdz 5 reizēm pārsniedza maksimālo ieteicamo devu, klīniski nozīmīga QTc intervāla pagarināšanās netika konstatēta.

Veselām pirmsmenopauzes vecuma sievietēm, kuras lietoja elinzanetantu ilgāk kā 21 dienu, rezultāti uzrādīja dzimumhormonu koncentrācijas plazmā izmaiņas (t.i., ar devu saistītu luteinizējošā hormona (LH), estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos) un menstruālā cikla pagarināšanos. Novērotās sieviešu dzimumhormonu koncentrācijas izmaiņas atbilst paredzamajai elinzanetanta farmakoloģiskajai iedarbībai uz hipotalāma kispeptīna/neirokinīna B/dinorfīna neironu iedarbību.

Ar elinzanetantu ārstētām sievietēm postmenopauzes periodā tika novērota pārejoša luteinizējošā hormona (LH) līmeņa samazināšanās. Šajā populācijā nozīmīgas estrogēna, folikulstimulējošā hormona (FSH) un testosterona līmeņa izmaiņas netika konstatētas. Šī ietekme nav klīniski nozīmīga.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar menopauzi saistītu vidēji smagu līdz smagu VMS ārstēšana (OASIS 1-3)

Elinzanetanta efektivitāte un drošums ar menopauzi saistītu vidēji smagu līdz smagu VMS ārstēšanai tika pētīts 3 randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos daudzcentru III fāzes pētījumos (OASIS 1, 2 un 3).

Pētījumā OASIS 1 un 2 kopumā tika randomizētas 796 sievietes postmenopauzē attiecībā 1:1, lai 12 nedēļas lietotu 120 mg elinzanetanta vai placebo vienu reizi dienā pirms gulētiešanas un pēc tam 14 nedēļas lietotu elinzanetantu, kopumā ārstēšanu lietojot līdz 26 nedēļām. Pētījumā OASIS 1 un 2 tika iekļautas sievietes, kurām bija vismaz 50 vidēji smagi vai smagi VMS nedēļā, tostarp VMS naktī. Pētījumā OASIS 3 kopumā tika randomizētas 628 sievietes postmenopauzē attiecībā 1:1, lai 52 nedēļas lietotu 120 mg elinzanetanta vai placebo vienu reizi dienā pirms gulētiešanas. Lai pacienti iekļautu pētījumā, nebija nepieciešams minimālais VMS skaits.

Pētījumā OASIS 1 un 2 tālāk norādītie demogrāfiskie rādītāji bija līdzsvaroti starp ārstēšanas grupām. Sieviešu vidējais vecums bija 54,6 gadi (diapazons: 40-65 gadi). Vairums sieviešu piederēja baltajai rasei (80,4%), 17,1% – melnajai jeb afroamerikāņu rasei, 0,5% – aziātu rasei un 8,5% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes. Pētījuma populācija ietvēra postmenopauzes vecuma sievietes ar spontānu amenoreju ≥ 12 mēnešus pēc kārtas (62,1%), spontānu amenoreju/histerektomiju ≥ 6 mēnešus ar FSH > 40 SV/l (29,4%) vai vienaspusēju/bilaterālu ovarektomiju (20,6%). 31,4% sieviešu iepriekš lietoja hormonu aizstājterapiju (HAT).

Pētījuma OASIS 1 un 2 primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija vidēji smagu vai smagu VMS, tai skaitā dienas un nakts VMS, sastopamības biežuma vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 4. un 12. nedēļai, simptomu reģistrācijai izmantojot ikdienas karstuma viļņu dienasgrāmatu.

Pētījumā OASIS 1 un 2 sievietēm, kuras lietoja elinzanetantu, konstatēja statistiski ticamu vidēji smagu līdz smagu VMS sastopamības biežuma samazināšanos no pētījuma sākuma līdz 4. un 12. nedēļai salīdzinājumā ar placebo.

2. tabulā attēlotas 24 stundu laikā reģistrētu vidēji smagu līdz smagu VMS sastopamības biežuma vidējās izmaiņas pētījumā OASIS 1 un 2.

2. tabula. Vidēji smagu līdz smagu VMS sastopamības biežuma vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 4. un 12. nedēļai (OASIS 1 un 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Apvienotie pētījumi (OASIS 1 un 2)	
Parametrs	Elinzanetants 120 mg (N = 199)	Placebo (N = 197)	Elinzanetants 120 mg (N = 200)	Placebo (N = 200)	Elinzanetants 120 mg (N = 399)	Placebo (N = 397)
24 stundu laikā						
Pētījuma sākumā						
Vidējā vērtība (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)
Izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 4. nedēļai						
LS vidējā vērtība (SE)	-7,60 (0,43)	-4,31 (0,43)	-8,58 (0,49)	-5,54 (0,49)	-8,05 (0,34)	-4,94 (0,34)
LS vidējā starpība, salīdzinot ar placebo (SE)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
95% TI	-4,47; -2,10		-4,40; -1,68		-4,06; -2,16	
p vērtība ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai						
LS vidējā vērtība (SE)	-8,66 (0,58)	-5,44 (0,59)	-9,72 (0,50)	-6,48 (0,49)	-9,16 (0,39)	-5,97 (0,39)
LS vidējā starpība, salīdzinot ar placebo (SE)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
95% TI	-4,81; -1,63		-4,60; -1,88		-4,26; -2,13	
p vērtība ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	

^a vienaspusēja p vērtība ($\alpha=0,025$)

^b nominālā p vērtība

TI: ticamības intervāls, LS (*Least Squares*) vidējais: mazāko kvadrātu vidējā vērtība, kas aprēķināta no jaukta modeļa kovariācijas analīzes atkārtotiem mērījumiem, SN: standartnovirze, SE (*standard error*): standarta kļūda

Pētījumā OASIS 1 un 2 ar elinzanetantu ārstētām sievietēm tika konstatēti statistiski ticami turpmāk minēto galveno sekundāro mērķa kritēriju rezultāti salīdzinājuma ar placebo:

- vidēji smagu līdz smagu VMS sastopamības biežuma samazināšanās no pētījuma sākuma līdz 1. nedēļai;
- vidēji smagu līdz smagu VMS intensitātes samazināšanās no pētījuma sākuma līdz 4. un 12. nedēļai;
- PROMIS SD SF 8b kopējā T punktu skaita (miega traucējumi) uzlabošanās no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai;
- MENQOL kopējā punktu skaita (ar menopauzi saistītās dzīves kvalitātes) uzlabošanās no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai.

Pētījuma OASIS 1 un 2 rezultāti ir apkopoti 3. tabulā.

3. tabula. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji (OASIS 1 un 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Apvienotie pētījumi (OASIS 1 un 2)	
Parametrs	Elinzanetants 120 mg (N = 199)	Placebo (N = 197)	Elinzanetants 120 mg (N = 200)	Placebo (N = 200)	Elinzanetants 120 mg (N = 399)	Placebo (N = 397)
24 stundu laikā						
VMS sastopamības biežums pētījuma sākumā						
Vidējā vērtība (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 sastopamības biežums, izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 1. nedēļai						
LS vidējā vērtība (SE)	-5,13 (0,33)	-2,68 (0,33)	-4,93 (0,39)	-3,28 (0,39)	-5,01 (0,26)	-2,98 (0,26)
LS vidējā starpība, salīdzinot ar placebo (SE)	-2,45 (0,46)		-1,66 (0,55)		-2,03 (0,37)	
95% TI	-3,36; -1,55		-2,73; -0,58		-2,75; -1,31	
p vērtība ^a	< 0,0001		0,0013		< 0,0001 ^b	
VMS smagums pētījuma sākumā						
Vidējā vērtība (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 smagums, izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 4. nedēļai						
LS vidējā vērtība (SE) ^c	-0,55 (0,04)	-0,17 (0,05)	-0,56 (0,05)	-0,30 (0,05)	-0,55 (0,03)	-0,24 (0,03)
LS vidējā starpība, salīdzinot ar placebo (SE)	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,07)		-0,32 (0,05)	
95% TI	-0,51; -0,26		-0,39; -0,11		-0,41; -0,22	
p vērtība ^a	< 0,0001		0,0002		< 0,0001 ^b	
VMS smagums, izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai						
LS vidējā vērtība (SE) ^c	-0,80 (0,06)	-0,33 (0,06)	-0,71 (0,07)	-0,41 (0,06)	-0,80 (0,04)	-0,37 (0,05)

LS vidējā starpība, salīdzinot ar placebo (SE)	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,06)	
95% TI	-0,64; -0,31		-0,56; -0,20		-0,55; -0,30	
p vērtība ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
7 dienu laikā						
PROMIS SD SF 8b kopējais T punktu skaits pētījuma sākumā						
Vidējā vērtība (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)
PROMIS SD SF 8b kopējais T punktu skaits, izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai						
LS vidējā vērtība (SE)	-10,41 (0,60)	-4,83 (0,62)	-10,28 (0,54)	-5,97 (0,53)	-10,33 (0,40)	-5,39 (0,41)
LS vidējā starpība, salīdzinot ar placebo (SE)	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
95% TI	-7,18; -3,98		-5,77; -2,86		-6,02; -3,85	
p vērtība ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
MENQOL kopējais punktu skaits pētījuma sākumā						
Vidējā vērtība (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)
MENQOL kopējais punktu skaits, izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai						
LS vidējā vērtība (SE)	-1,36 (0,08)	-0,94 (0,08)	-1,29 (0,09)	-1,00 (0,08)	-1,32 (0,06)	-0,96 (0,06)
LS vidējā starpība, salīdzinot ar placebo (SE)	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
95% TI	-0,64; -0,20		-0,53; -0,07		-0,52; -0,20	
p vērtība ^a	< 0,0001		0,0059		< 0,0001 ^b	

^a vienaspusēja p vērtība ($\alpha=0,025$)

^b nominālā p vērtība

^c ziņots diapazonā no 1 (viegli) līdz 3 (smagi); dati no *post hoc* analīzes, izmantojot vidēji smagu līdz smagu VMS

TI: ticamības intervāls, LS (*Least Squares*) vidējais: mazāko kvadrātu vidējā vērtība, kas aprēķināta no jaukta modeļa kovariācijas analīzes atkārtotiem mērījumiem. MENQOL (*menopause-specific quality of life*): ar menopauzi saistītā dzīves kvalitāte, PROMIS SD SF 8b (*patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b*): pacienšu ziņoto rezultātu mērījumu informācijas sistēmas miega traucējumu īsā veidlapa 8b, SN: standartnovirze, SE (*standard error*): standarta kļūda

Adjuvantās endokrīnās terapijas izraisītu vidēji smagu līdz smagu VMS ārstēšana (OASIS 4)

Elinzanetanta efektivitāte un drošums adjuvantās endokrīnās terapijas izraisītu vidēji smagu līdz smagu VMS ārstēšanai tika pētīts randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā daudzcentru III fāzes pētījumā (OASIS 4) sievietēm ar hormonu receptoru pozitīvu krūts vēzi vai ar augstu tā attīstības risku. Kopumā tika randomizētas 474 sievietes attiecībā 2:1, lai 12 nedēļas lietotu 120 mg elinzanetanta vai placebo vienu reizi dienā pirms gulētiešanas un pēc tam 40 nedēļas lietotu elinzanetantu, kopumā ārstēšanu lietojot līdz 52 nedēļām. No šīm sievietēm 473 sievietēm anamnēzē bija krūts vēzis un 1 sievietei bija augsts krūts vēža attīstības risks. Pētījumā OASIS 4 tika iekļautas sievietes, kurām bija vismaz 35 vidēji smagi vai smagi VMS nedēļā, tostarp VMS naktī. Visas sievietes saņēma vienlaicīgu adjuvanto endokrīno terapiju ar tamoksifēnu (55,4%) vai aromatāzes inhibitoriem (44,6%, piemēram, anastrozolu) kombinācijā ar GnRH analogiem vai bez tiem.

Pacienšu demogrāfiskie rādītāji kopumā bija līdzsvaroti starp ārstēšanās grupām. Sieviešu vidējais vecums bija 51 gads (diapazons: 28-70 gadi), un 18 sievietes (3,8%) bija 65 gadus vecas vai vecākas.

Vairums sieviešu piederēja baltajai rasei (88,2%), 1,5% – melnajai jeb afroamerikāņu rasei, 0,4% – aziātu rasei un 2,5% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes. Pētījuma populācija ietvēra sievietes ar iepriekšēju histerektomiju (12,4%) vai iepriekšēju vienusēju/bilaterālu ovariectomiju (12,2%).

321 no 474 sievietēm (67,7%) tika klasificēta kā sieviete, kurai nevar būt grūtniecība, un 153 (32,3%) sievietes tika klasificētas kā sievietes, kurām ir iespējama grūtniecība. Sievietēm, kuras tika klasificētas kā sievietes, kurām ir iespējama grūtniecība, bija jālieto augsti efektīva kontracepcijas metode.

Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija vidēji smagu līdz smagu VMS, tai skaitā dienas un nakts VMS, sastopamības biežuma vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 4. un 12. nedēļai, simptomu reģistrācijai izmantojot ikdienas karstuma viļņu dienasgrāmatu.

Pētījumā OASIS 4 sievietēm, kuras lietoja elinzanetantu, konstatēja statistiski ticamu vidēji smagu līdz smagu VMS sastopamības biežuma samazināšanos no pētījuma sākuma līdz 4. un 12. nedēļai ar stabilu iedarbību līdz 50. nedēļai salīdzinājumā ar placebo. 4. tabulā attēlotas 24 stundu laikā reģistrētu vidēji smagu līdz smagu VMS sastopamības biežuma vidējās izmaiņas pētījumā OASIS 4.

4. tabula. Vidēji smagu vai smagu VMS sastopamības biežuma vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 4. un 12. nedēļai (OASIS 4)

	OASIS 4	
Parametrs	Elinzanetants 120 mg (N = 316)	Placebo (N = 158)
24 stundu laikā		
Pētījuma sākumā		
Vidējā vērtība (SN)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 4. nedēļai		
LS vidējā vērtība (SE)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
LS vidējā starpība, salīdzinot ar placebo (SE)	-3,48 (0,44)	
95% TI	-4,35; -2,61	
p vērtība ^a	< 0,0001	
Izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai		
LS vidējā vērtība (SE)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
LS vidējā starpība, salīdzinot ar placebo (SE)	-3,38 (0,43)	
95% TI	-4,21; -2,54	
p vērtība ^a	< 0,0001	

^a vienusēja p vērtība ($\alpha=0,025$)

TI: ticamības intervāls, LS (*Least Squares*) vidējais: mazāko kvadrātu vidējā vērtība, kas aprēķināta no jaukta modeļa kovariācijas analīzes atkārtotiem mērījumiem, SN: standartnovirze, SE (*standard error*): standarta kļūda

Pētījumā OASIS 4 ar elinzanetantu ārstētām sievietēm tika konstatēti statistiski ticami turpmāk minēto galveno sekundāro mērķa kritēriju rezultāti salīdzinājumā ar placebo:

- PROMIS SD SF 8b kopējā T punktu skaita (miega traucējumi) uzlabošanās no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai;
- MENQOL kopējā punktu skaita (ar menopauzi saistītās dzīves kvalitātes) uzlabošanās no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai.

Pētījuma OASIS 4 attiecīgie rezultāti atbilda rezultātiem, kas iegūti pacientēm ar menopauzi saistītu vidēji smagu līdz smagu VMS gadījumā (OASIS 1 un 2). 5. tabulā attēloti pētījuma OASIS 4 galveno sekundāro mērķa kritēriju rezultāti.

5. tabula. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji (OASIS 4)

	OASIS 4	
Parametrs	Elinzanetants 120 mg (N = 316)	Placebo (N = 158)
7 dienu laikā		
PROMIS SD SF 8b kopējais T punktu skaits pētījuma sākumā		
Vidējā vērtība (SN)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
PROMIS SD SF 8b kopējais T punktu skaita izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai		
LS vidējā vērtība (SE)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
LS vidējā starpība, salīdzinot ar placebo (SE)	-6,12 (0,70)	
95% TI	-7,49; -4,75	
p vērtība ^a	< 0,0001	
MENQOL kopējais punktu skaits pētījuma sākumā		
Vidējā vērtība (SN)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
MENQOL kopējais punktu skaits, izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai		
LS vidējā vērtība (SE)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
LS vidējā starpība, salīdzinot ar placebo (SE)	-0,68 (0,10)	
95% TI	-0,88; -0,48	
p vērtība ^a	< 0,0001	

^a vienaspusēja p vērtība ($\alpha=0,025$)

TI: ticamības intervāls, LS (*Least Squares*) vidējais: mazāko kvadrātu vidējā vērtība, kas aprēķināta no jaukta modeļa kovariācijas analīzes atkārtotiem mērījumiem. MENQOL (*menopause-specific quality of life*): ar menopauzi saistītā dzīves kvalitāte, PROMIS SD SF 8b (*patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b*): pacientu ziņoto rezultātu mērījumu informācijas sistēmas miega traucējumu īsā veidlapa 8b, SN: standartnovirze, SE (*standard error*): standarta kļūda

Endometrija drošums

Ar elinzanetanta lietošanu saistītais endometrija drošums tika novērtēts galvenokārt klīniskajā pētījumā OASIS 3, izmantojot transvaginālo ultrasonogrāfijas izmeklējumu un 142 endometrija biopsijas, kas paņemtas 52 nedēļas pēc ārstēšanas ar elinzanetantu. Transvaginālās ultrasonogrāfijas izmeklējumā netika konstatēts palielināts endometrija biezums. Endometrija biopsijās netika konstatēta endometrija hiperplāzija vai ļaundabīga transformācija.

Krūšu drošums

OASIS 4 klīniskajā pētījumā līdz 52. nedēļai ziņotais krūts vēža recidīva biežums bija 0,4% pacientēm, kuras lietoja tamoksifēnu, un 1,9% pacientēm, kuras lietoja aromatāzes inhibitorus, salīdzinot ar attiecīgi 3,4% un 2,1% publicētajā literatūrā.

Ar kauliem saistītais drošums

Ar elinzanetanta lietošanu saistītais kaulu drošums tika novērtēts 343 no 628 sievietēm klīniskajā pētījumā OASIS 3, veicot kaulu minerālā blīvuma (KMB) mērījumus. Pēc 52 ārstēšanas nedēļām novērotās vidējās procentuālās KMB izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli elinzanetanta grupā bija salīdzināmas ar izmaiņām placebo grupā, un tās atbilda ar vecumu saistītajām paredzamajām izmaiņām gada laikā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Lynkuet visās pediatriskās populācijas apakšgrupās vidēji smagu līdz smagu VMS ārstēšanai, ko izraisījusi menopauze vai adjuvantā endokrīnā terapija, ko izmanto krūts vēža ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Elinzanetanta mīkstās želejas kapsulas uzrāda devai proporcionālu C_{max} pieaugumu devu diapazonā no 25 mg līdz 600 mg. AUC palielinās proporcionāli devai devu diapazonā no 25 mg līdz 120 mg un vairāk nekā proporcionāli devai devu diapazonā no 160 mg līdz 600 mg.

Elinzanetanta līdzsvara koncentrācija plazmā tika sasniegta 5-7 dienas pēc devas lietošanas vienu reizi dienā, akumulācija bija < 2 reizēm.

Uzsūkšanās

Elinzanetanta absolūtā biopieejamība ir 52%.

120 mg elinzanetanta lietošana kopā ar ēdienu samazina C_{max} par 60–70% un $AUC_{(0-24)}$ par 20–40%, bet ietekme uz AUC netika novērota. T_{max} mainījās no 1–1,5 stundām tukšā dūšā līdz 3–4 stundām pēc ēšanas. Nav sagaidāms, ka ēdiena ietekmei būs klīniska nozīme efektivitātes ziņā. Lynkuet var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Elinzanetants izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām (> 99%), un to ietekmē dienas bioloģiskā ritma izmaiņas. Attiecība starp koncentrāciju asinīs un plazmā ir diapazonā no 0,6 līdz 0,7. Pēc elinzanetanta intravenozas lietošanas līdzsvara koncentrācijas apstākļos videjais izklijes tilpums (V_{ss}) bija 137 l, kas liecina par plašu ekstravaskulāru izklijedi. Elinzanetanta iedarbība cilvēka smadzenēs tika pierādīta pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET) klīniskos pētījumos.

Biotransformācija

Elinzanetantu galvenokārt metabolizē CYP3A4 līdz 3 aktīviem metabolītiem (M30/34 [13,7%], M27 [7,6%], M18/21 [4,9%]). Elinzanetantu nelielā mērā metabolizē arī CYP3A5 un UGT. Aktīvie metabolīti līdzīgi iedarbojas uz cilvēka NK-1 un NK-3 receptoriem salīdzinājumā ar elinzanetantu, un tie nodrošina < 50% no farmakoloģiskās iedarbības. Šo metabolītu un sākotnējās vielas attiecība plazmā ir aptuveni 0,39.

Eliminācija

Elinzanetants galvenokārt tiek eliminēts metabolisma procesa gaitā.

Elinzanetanta klīrenss pēc vienreizējas intravenozas devas lietošanas ir 8,77 l/st.

Pēc elinzanetanta iekšķīgas lietošanas aptuveni 90% no devas tiek izvadīti ar fecēm (galvenokārt metabolītu veidā) un mazāk nekā 1% – ar urīnu. Elinzanetanta eliminācijas pusperiods sievietēm ar VMS ir aptuveni 45 stundas pēc vairākām devām un no 11,2 līdz 33,8 stundas veselām brīvprātīgajām pēc vienas devas.

Transportproteīni

Elinzanetants ir P glikoproteīna (P-gp) transportproteīna substrāts *in vitro*. Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar P-gp inhibitoriem un induktoriem nav sagaidāma, jo elinzanetantam piemīt augsta membrānu caurlaidība un tas eliminējas galvenokārt metabolisma ceļā.

Aknu darbības traucējumi

Klīniskā farmakokinētikas pētījumā pēc vairāku 120 mg elinzanetanta devu lietošanas pacientēm ar A pakāpes hroniskiem aknu darbības traucējumiem pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (viegli traucējumi) vidējais elinzanetanta $C_{\max}$ palielinājās 1,2 reizes un $AUC_{(0-24)}$ palielinājās 1,5 reizes salīdzinājumā ar veselām brīvprātīgajām ar normālu aknu funkciju. Pacientēm ar B pakāpes hroniskiem aknu darbības traucējumiem pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (vidēji smagi traucējumi) vidējais elinzanetanta $C_{\max}$ un $AUC_{(0-24)}$ palielinājās 2,3 reizes.

Elinzanetants nav pētīts pacientēm ar C pakāpes hroniskiem aknu darbības traucējumiem pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (smagi traucējumi).

Nieru darbības traucējumi

Klīniskā farmakokinētikas pētījumā pēc vienreizējas 120 mg elinzanetanta devas lietošanas pacientēm ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($aGF\bar{A}$ 30-59 ml/min/1,73 m²) elinzanetanta $C_{\max, \text{nesaisītais}}$ palielinājās 2,3 reizes un $AUC_{\text{nesaisītais}}$ palielinājās 2,2 reizes. Pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($aGF\bar{A}$ mazāks par 30 ml/min/1,73 m²) vidējais elinzanetanta $C_{\max, \text{nesaisītais}}$ un $AUC_{\text{nesaisītais}}$ palielinājās 1,9 reizes.

Elinzanetants nav pētīts pacientēm ar terminālu nieru mazspēju ($aGF\bar{A} < 15$ ml/min/1,73 m²).

Vecuma, rases un ķermeņa masas ietekme

Vecumam (22 līdz 75 gadi), rasei (baltā, melnā vai afroamerikāņu, aziātu) un ķermeņa masai (45 līdz 129 kg) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz elinzanetanta farmakokinētiku.

Enzīmu un transportētāju inhibīcijas un indukcijas potenciāls

In vitro pētījumi liecināja, ka maksimālā zarnu koncentrācijā elinzanetants ir CYP3A4 un transportētāju P-glikoproteīna (P-gp) un BCRP inhibitors. Maksimālās koncentrācijās portālajā vēnā elinzanetants ir OATP1B1 un 1B3 inhibitors. Maksimālās sistēmiskās koncentrācijās elinzanetants ir tiešs un no laika atkarīgs CYP3A4 inhibitors un transportētāju P-gp, BCRP, OATP1B3 un MATE1 inhibitors. Klīniski nozīmīgās koncentrācijās elinzanetants neinducē AhR, CAR vai PXR.

Tika veikti klīniskie pētījumi, lai izpētītu elinzanetanta inhibīcijas potenciālu attiecībā uz CYP3A4 (viena un atkārtota elinzanetanta deva) un transportētājiem P-gp (dabigatrāna eteksilāts) un BCRP, OATP1B1 un 1B3 (rosuvastatīns). Elinzanetants ir vājš CYP3A4 inhibitors, izmantojot midazolāmu kā indeksa substrātu ($C_{\max}$ palielinājās 1,1 līdz 1,5 reizes, un AUC palielinājās 1,4 līdz 1,8 reizes). Elinzanetants neietekmēja dabigatrāna eteksilātu, kas tika izmantots kā P-gp references substrāts, farmakokinētiku. Elinzanetants palielināja rosuvastatīna (BCRP, OATP1B1 un 1B3 substrāts) farmakokinētiku 1,2 līdz 1,3 reizes.

Netika veikts īpašs klīniskais zāļu mijiedarbības (*drug-drug interaction*, DDI) pētījums attiecībā uz MATE1. Tomēr klīniskajā pētījumā, lietojot supratrapeitiskas 600 mg devas, netika novērota ietekme uz kreatinīna klīrensu. Kopumā tas norāda, ka novērotais *in vitro* mijiedarbības potenciāls nav klīniski nozīmīgs.

OASIS 4 pētījumā tika savākti reti asins paraugi un pētītas tamoksifēna un tā metabolītu (N-desmetiltamoksifēna, 4-hidroksitamoksifēna un endoksifēna) koncentrācijas. Lietojot vienlaikus ar elinzanetantu, netika novērota ietekme uz tamoksifēna un tā metabolītu koncentrāciju plazmā līdzsvara stāvoklī.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, fototoksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu zāļu ļaunprātīgu lietošanu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Sistēmiskā toksicitāte

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi tika veikti žurkām un makaku sugas pērtiķiem.

Žurku mātītēm, 4 nedēļas katru dienu lietojot elinzanetanta devas, kas 40 reizes pārsniedz cilvēka terapeitiskās devas $AUC_{(0-24)}$, tika konstatēta maksts epitēlija mucifikācija, dzemdes atrofija un persistējoši *corpora lutea*.

Vienā 13 nedēļu ilgā pētījumā žurkām, kurā divas reizes dienā lietoja elinzanetanta devas, kas 4 reizes (tēviņiem) vai 7 reizes (mātītēm) pārsniedza cilvēka terapeitiskās devas $AUC_{(0-24)}$, 10 no 88 dzīvniekiem laika periodā no 24. dienas radās patvaļīgas muskuļu kontrakcijas un vēlāk no 34. dienas – arī krampji. Tajā pašā pētījumā, katru dienu lietojot elinzanetanta devas, kas 16 reizes vai vairāk pārsniedza cilvēka terapeitiskās devas $AUC_{(0-24)}$, radās skeleta un muskuļu deģenerācija un nekroze. Krampji tika novēroti arī 2 gadus ilgā pētījumā žurkām, lietojot devas, kas 20 reizes vai vairāk pārsniedza cilvēka terapeitiskās devas $AUC_{(0-24)}$.

Makaku sugas pērtiķiem, 39 nedēļas katru dienu divas reizes dienā lietojot elinzanetantu 60 mg/kg/dienā vai lielāku devu, samazinājās cikliskā olnīcu aktivitāte. Tajā pašā pētījumā lietojot elinzanetantu 80 mg/kg/dienā, dzīvniekiem radās caureja. Caureja netika novērota, lietojot mazāku devu par 60 mg/kg/dienā, neatkarīgi no 1,8 reizes augstākas sistēmiskās iedarbības.

Embriotoksicitāte / teratogenitāte / toksiska ietekme uz reproduktivitāti

Embriofetālās attīstības pētījumos lietojot elinzanetantu žurkām un trušiem, netika iegūti pierādījumi par embriofetālo toksicitāti, lietojot devas, kas attiecīgi 16 reizes un 1 reizi pārsniedza cilvēka terapeitiskās devas $AUC_{(0-24)}$.

Žurku mātišu fertilitātes un agrīnas embrionālās attīstības pētījumā palielinājās procentuālais embriju zudums pirms un pēc implantācijas, kas izraisīja samazinātu metienu un mazāku augļa ķermeņa masu, lietojot devu, kas 16 reizes pārsniedza cilvēka terapeitiskās devas $AUC_{(0-24)}$. Šo iedarbību nenovēroja, lietojot devas, kas 4 reizes pārsniedza cilvēka terapeitiskās devas $AUC_{(0-24)}$.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos žurkām F0 mātītēm tika konstatēts augļu zudums pēc implantācijas, gestācijas perioda pagarināšanās, aizkavēta atnešanās un distocija, kā arī mazāka mazuļu ķermeņa masa, lietojot devas, kas 23 reizes pārsniedza cilvēka terapeitiskās devas $AUC_{(0-24)}$ (drošuma robeža 6,7 reizes augstāka NOAEL). Lietojot devas, kas atbilda cilvēka terapeitiskās iedarbības diapazonam, pieauga kopējais metienu zudums un attiecīgi samazinājās mazuļu dzīvotspēja 5. postnatālajā dienā.

Pēc radioaktīvi iezīmēta elinzanetanta ievadīšanas žurkām laktācijas periodā aptuveni 6% elinzanetanta devas tika izvadīta ar pienu.

Žurkām lietojot klīniski nozīmīgas devas, novēroja piena izdalīšanās samazināšanos mātītēm.

Kancerogenitāte

2 gadus ilgā elinzanetanta kancerogenitātes pētījumā ar žurkām tika ziņots par dzemdes audzēju un limfomu skaita palielināšanos. Šī atrade tika konstatēta, lietojot devas, kas vismaz 29 reizes pārsniedza cilvēka terapeitiskās devas kopējo $AUC_{(0-24)}$, tāpēc šī atrade netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Šo iedarbību nenovēroja, lietojot devas, kas 7 reizes pārsniedza cilvēka terapeitiskās devas kopējo $AUC_{(0-24)}$. Palielināts dzemdes audzēju sastopamības biežums vecām žurkām, kas piedzīvo reproduktīvo novecošanos ar izteiktu ķermeņa masas samazināšanos, ir līdzīgs iedarbībai, kas novērota uztura ierobežojumu pētījumos žurkām un hroniskai zāļu izraisītai hipoprolaktinēmijai, kas ir žurkām raksturīgs iedarbības veids un neattiecas uz cilvēkiem.

26 nedēļu ilgā elinzanetanta kancerogenitātes pētījumā transgēniskām pelēm netika konstatēti ar zālēm saistīti audzēji, lietojot devas, kas 3 reizes (tēviņiem) vai 2 reizes (mātītēm) pārsniedza cilvēka terapeitiskās devas $AUC_{(0-24)}$.

Vides riska novērtējums

Vides riska novērtējuma pētījumos ir pierādīts, ka elinzanetants var apdraudēt ūdens vidi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Alfa-tokoferols, racēmiskais (E 307)
Kaprilokaproil makrogolglicerīdi
Glicerīna monokaprilkaprāts
Glicerīna monooleāts (E 471)
Polisorbāts 80 (E 433)

Kapsulas apvalks

Želatīns
Daļēji dehidrēta sorbīta šķīduma (E 420) un glicerīna (E 422) maisījums
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)
Vidējas virknes triglicerīdi
53% fosfatidilholīna šķīdums vidējas virknes triglicerīdos
Titāna dioksīds (E 171)

Apdrukātas tinte

Makrogols 400 (E 1521)
Polivinilacetāta ftalāts
Propilēnglikols (E 1520)
Titāna dioksīds (E 171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā blisterī, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE alumīnija/PET/papīra blisteris ar 12 mīkstajām kapsulām (6 × 2 dozējamas vienības).
Katrs iepakojums satur 24 vai 60 mīkstās kapsulas.
Katrs vairāku devu iepakojums satur 180 (3 iepakojumi pa 60) mīkstās kapsulas.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Šīs zāles var radīt apdraudējumu videi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1991/001 - Lynkuet 60 mg - 24 mīkstās kapsulas
EU/1/25/1991/002 - Lynkuet 60 mg - 60 mīkstās kapsulas
EU/1/25/1991/003 - Lynkuet 60 mg - 180 mīkstās kapsulas

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – VAIRĀKU DEVU IEPAKOJUMS (ar *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynkuet 60 mg mīkstās kapsulas
elinzanetantum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 60 mg elinzanetanta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mīkstā kapsula (kapsula)

Vairāku devu iepakojums: 180 (3 iepakojumi pa 60) mīkstās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Kapsulas nedrīkst lauzt, sakošļāt vai sasmalcināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā blisterī, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1991/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lynkuet

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – IEPAKOJUMA STARPIEPAKOJUMS (bez *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynkuet 60 mg mīkstās kapsulas
elinzanetantum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 60 mg elinzanetanta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mīkstā kapsula (kapsula)

Daļa no 3 mēnešu iepakojuma, satur 60 mīkstās kapsulas. Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Kapsulas nedrīkst lauzt, sakošļāt vai sasmalcināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā blisterī, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1991/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lynkuet

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE (ar *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynkuet 60 mg mīkstās kapsulas
elinzanetantum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 60 mg elinzanetanta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mīkstā kapsula (kapsula)

24 mīkstās kapsulas

60 mīkstās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Kapsulas nedrīkst lauzt, sakošļāt vai sasmalcināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā blisterī, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lynkuet

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynkuet 60 mg kapsulas
elinzanetantum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bayer AG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lynkuet 60 mg mīkstās kapsulas elinzanetantum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lynkuet un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lynkuet lietošanas
3. Kā lietot Lynkuet
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lynkuet
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lynkuet un kādam nolūkam to lieto

Lynkuet satur aktīvo vielu elinzanetantu. Tās ir hormonus nesaturošas zāles.

To lieto tādu **vidēji smagu līdz smagu vazomotoro simptomu ārstēšanai**,

- kas saistīti ar menopauzi;
 - kurus izraisa terapija, kuru sauc par adjuvanto endokrīno terapiju krūts vēža ārstēšanai.
- Tās ir antihormonālas zāles (piemēram, tamoksifēns vai anastrozols), ko lieto, lai novērstu vēža atgriešanos pēc pretvēža terapijas.

Vazomotorie simptomi ir pēkšņa siltuma vai intensīva karstuma sajūta galvenokārt sejas, kakla un krūšu rajonā, kā arī svīšana dienas vai nakts laikā, ko sauc arī par karstuma viļņiem vai nakts svīšanu.

Kā Lynkuet darbojas

Lynkuet aktīvā viela elinzanetants iedarbojas, bloķējot noteiktu galvas smadzeņu nervu šūnu (tā saukto kisspeptīna, neirokinīna B un dinorfīna neironu), kas ir iesaistītas ķermeņa temperatūras un miega regulēšanā, darbību. Bloķējot šīs nervu šūnas, Lynkuet palīdz kontrolēt karstuma viļņus un nakts svīšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Lynkuet lietošanas

Nelietojiet Lynkuet šādos gadījumos, ja

- Jums ir alerģija pret elinzanetantu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lynkuet lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja

- Jūs lietojat noteiktas zāles, kas ietekmē aknu enzīma CYP3A4 darbību. Šīs zāles var paildzināt Lynkuet iedarbību Jūsu organismā, kas var palielināt blakusparādību risku. Tās ir zāles, kuras lieto infekciju ārstēšanai, piemēram, itrakonazols, klaritromicīns, ritanovīrs, kobicistats, vai krūts vēža ārstēšanai, piemēram, ribociklībs;
- ja lietojat hormonu aizstājterapijas līdzekļus, kas satur estrogēnus (zāles, kuras lieto estrogēna deficīta simptomu ārstēšanai).

Ja Jums rodas šaubas, vai lietojat šādas zāles, konsultējieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzēts lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Lynkuet

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojusi vai varētu lietot. Tas attiecas uz zālēm, kuras var iegādāties pret recepti, kā arī bezrecepšu medikamentiem, piemēram, vitamīniem, uztura bagātinātājiem vai augu izcelsmes preparātiem.

Atsevišķas zāles var ietekmēt Lynkuet iedarbību vai Lynkuet var ietekmēt šo zāļu iedarbību. Tās var būt zāles:

- sēnīšu vai bakteriālu infekciju ārstēšanai, piemēram, itrakonazols, klaritromicīns, eritromicīns, ciprofloksacīns, flukonazols;
- HIV infekcijas ārstēšanai, piemēram, ritonavīrs, kobicistats;
- krūts vēža ārstēšanai, piemēram, ribociklībs;
- augsta asinsspiediena, sāpju krūtīs un ātras sirdsdarbības ārstēšanai, piemēram, verapamils;
- orgānu atgrūšanas novēršanai pēc transplantācijas, piemēram, ciklosporīns, takrolīms;
- ilgstošu sāpju ārstēšanai, piemēram, fentanils.

Lynkuet kopā ar uzturu un dzērienu

Šo zāļu lietošanas laikā neēdiet greipfrūtus vai nedzeriet greipfrūtu sulu. Tas nepieciešams tāpēc, ka greipfrūti traucē enzīma CYP3A4 pareizu darbību un var paildzināt Lynkuet iedarbību Jūsu organismā. Tas var paaugstināt blakusparādību risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums vai Jūsu partnerim ir jālieto efektīva kontracepcijas metode, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos šo zāļu lietošanas laikā. Vaicācijiet ārstam par Jums piemērotāko kontracepcijas metodi.

Ja, lietojot šīs zāles, Jums iestājas grūtniecība, pārtrauciet zāļu lietošanu un konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošana konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja šo zāļu lietošanas laikā jūtat nogurumu vai miegainību, transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas laikā ievērojiet īpašu piesardzību.

Lynkuet satur sorbītu

Šīs zāles satur 71 mg sorbīta katrā kapsulā. Sorbīts ir fruktozes avots. Sorbīts var ietekmēt citu iekšķīgi lietojamu zāļu iedarbību, ja lietojat tās vienlaicīgi.

3. Kā lietot Lynkuet

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicācijiet ārstam vai farmaceitam.

Jums jālieto šo zāļu viena deva (2 kapsulas) katru dienu pirms gulētiešanas.

Konsultējieties ar ārstu, ja:

- lietojat šīs zāles kopā ar citām zālēm,
- Jums ir nieru darbības traucējumi.

Jūsu ārsts var samazināt dienas devu līdz tikai 1 kapsulai reizi dienā pirms gulētiešanas.

Norijiet kapsulu(-as) veselu(-as), uzdzerot glāzi ūdens. Kapsulu(-as) nedrīkst lauzt, sakošļāt vai sasmalcināt, jo tai(tām) ir eļļains sastāvs.

Ja esat lietojusi Lynkuet vairāk nekā noteikts

Lietojot pārāk daudz Lynkuet, var palielināties blakusparādību iespējamība vai smagums.

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja esat lietojusi pārāk daudz šo zāļu.

Ja esat aizmirsusi lietot Lynkuet

Ja esat izlaidusi devu pirms gulētiešanas, lietojiet nākamo devu, kā ieplānots nākamajā dienā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Ja pārtraucat lietot Lynkuet

Nepārtrauciet lietot Lynkuet, ja vien to nav norādījis ārsts. Ja vēlaties pārtraukt šo zāļu lietošanu, pirms ir pabeigta ārstēšana, vispirms konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacientēm ar vidēji smagiem vai smagiem vazomotoriem simptomiem, kas saistīti ar menopauzi, novērotas tālāk norādītās blakusparādības.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- sāpes vēderā;
- caureja;
- reibonis;
- nogurums;
- galvassāpes;
- muskuļu spazmas;
- izsitumi uz ādas;
- miegainība.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- paaugstināts noteiktu aknu enzīmu (ALAT vai ASAT) līmenis;
- paaugstināts ādas jutīgums pret saules stariem.

Pacientēm ar vidēji smagiem vai smagiem vazomotoriem simptomiem, kurus izraisījusi adjuvantā endokrīnā terapija, ir novērotas tālāk norādītās blakusparādības.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- nogurums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- depresija, depresīvs noskaņojums;
- caureja;
- paaugstināts noteiktu aknu enzīmu (ALAT) līmenis;
- reibonis;

- matu izkrišana;
- muskuļu spazmas;
- miegainība;
- griešanās sajūta.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- paaugstināts noteiktu aknu enzīmu (ASAT) līmenis;
- paaugstināts ādas jutīgums pret saules stariem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lynkuet

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā blisterī, lai pasargātu no mitruma.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un katra blistera pēc 'EXP'. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lynkuet satur

- Aktīvā viela ir elinzanetants. Katra mīkstā kapsula satur 60 mg elinzanetanta.
- Citas sastāvdaļas ir alfa-tokoferols, racēmiskais (E 307), kaprilokaproil makrogolglicerīdi, želatīns, glicerīna monokaprilkaprāts, glicerīna monooleāts (E 471), sarkanais dzelzs oksīds (E 172), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), makrogols 400 (E 1521), vidējas virknes triglicerīdi, daļēji dehidrēta sorbīta šķīduma (E 420) un glicerīna (E 422) maisījums, 53% fosfatidilholīna šķīdums vidējas virknes triglicerīdos, polisorbāts 80 (E 433), polivinilacetāta ftalāts, propilēnglikols (E 1520), titāna dioksīds (E 171).

Sīkāku informāciju skatiet 2. punkta sadaļā "Lynkuet satur sorbītu".

Lynkuet ārējais izskats un iepakojums

Mīkstās kapsulas (kapsulas) ir necaurspīdīgas, sarkanas un iegarenas. Tās ir marķētas ar baltu uzdruku "EZN60".

Tās ir pieejamas PVH/PHTFE alumīnija/PET/papīra blisteros, kas iepakoti kastītēs ar 24 vai 60, vai vairāku devu kastītē ar 180 (3 iepakojumi pa 60) mīkstajām kapsulām. Katrā blisterī ir 6 × 2 kapsulas kā dozējama vienība.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

Ražotājs

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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
Tālr.: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 52 33 68 68

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.