

**ANNESS I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lynkuet 60 mg kapsuli rotob

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull kapsula ratba fiha 60 mg elinzanetant.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula ratba fiha 71 mg ta' sorbitol (E 420).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Kapsula ratba (kapsula)

Hamra opaka, tawwalija, b'tul ta' madwar 24 mm u diġamtru ta' 11 mm, b'“EZN60” stampat bl-abjad.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Lynkuet huwa indikat għat-trattament ta' sintomi vażomotorji (VMS, vasomotor symptoms) moderati sa severi:

- assoċjati mal-menopawża (ara sezzjoni 5.1)
- ikkawżati minn terapija endokrinarja awżiljarja (AET, adjuvant endocrine therapy) relatata ma' kanċer tas-sider (ara sezzjoni 5.1).

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' kuljum hija ta' 120 mg (żewġ kapsuli ta' 60 mg) elinzanetant meħuda qabel l-irqad.

Il-benefiċċji tat-trattament sintomatiku għandhom jiġu evalwati perijodikament (eż. waqt kura ta' rutina u/jew ta' segwitu għall-kanċer) peress li l-ħtieġa għat-trattament tista' tvarja skont l-individwu jew tinbidel maż-żmien.

*Għoti flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A4*

Id-doża rakkomandata ta' kuljum meta jintuża ma' inibituri moderati ta' CYP3A4 hija ta' 60 mg (kapsula waħda ta' 60 mg) elinzanetant qabel l-irqad (ara sezzjoni 4.5). Wara t-twaqqif tal-inibitur moderat (wara 3 sa 5 half-lives tal-inibitur), elinzanetant għandu jintuża bid-doża tas-soltu ta' 120 mg darba kuljum.

### *Doża maqbuża*

Jekk tinqabeż doża, id-doża li jkun imiss għandha tittiehed kif skedat fil-jum ta' wara. Il-pazjenti m'għandhomx jieħdu żewġ doži fl-istess jum biex ipattu għal doża maqbuża.

### *Anzjani*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' elinzanetant f'nisa b'età ta' aktar minn 65 sena ma gietx stabbilita. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża għal din il-popolazzjoni.

### *Indeboliment tal-fwied*

Mhix meħtieġa modifika fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif (Child-Pugh A) kroniku tal-fwied.

Elinzanetant mhux rakkomandat biex jintuża f'pazjenti b'indeboliment moderat (Child-Pugh B) jew sever (Child-Pugh C) kroniku tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

### *Indeboliment tal-kliwi*

Għal pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat (eGFR inqas minn 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) tal-kliwi, id-doża rakkomandata ta' kuljum hija ta' 60 mg (kapsula waħda ta' 60 mg) elinzanetant qabel l-irqad (ara sezzjoni 5.2).

Mhix meħtieġa modifika fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif (eGFR 60 - 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) tal-kliwi.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' elinzanetant fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet ta' VMS moderati sa severi assoċjati mal-menopawża jew ikkawżati minn AET.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Lynkuet huwa għal użu orali.

Il-kapsuli għandhom jittieħdu mill-ħalq darba kuljum qabel l-irqad.

Il-kapsuli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma. Il-kapsuli m'għandhomx jinqatgħu, jintmagħdu jew jitgħaffġu għax fihom soluzzjoni żejtnija.

Il-kapsuli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2) iżda m'għandhomx jittieħdu mal-grapefruit jew ma' meraq tal-grapefruit (ara sezzjoni 4.5).

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala magħrufa jew issuspettata (ara sezzjoni 4.6).

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

L-inibituri tal-isoforma 3A4 taċ-ċitokromu P450 (CYP3A4, cytochrome P450 isoform 3A4) jistgħu jnaqqsu t-tneħħija ta' elinzanetant, u dan iwassal għal esponiment ogħla. L-użu ta' elinzanetant flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 mhuwix rakkomandat. Għal użu flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A4 naqqas id-doża ta' elinzanetant (ara sezzjoni 4.5).

### Elinzanetant flimkien ma' trattamenti oħra għall-kanċer tas-sider

L-użu ta' elinzanetant gie evalwat flimkien ma' AET li tikkonsisti minn inibituri ta' aromatase jew tamoxifen, flimkien ma' agonisti ta' GnRH jew mingħajrhom. Deċiżjoni li jiġu ttrattati nisa

b'elinzanetant li jirċievu mediċini differenti minn daww evalwati fl-istudji kliniċi għandha tkun ibbażata fuq kunsiderazzjoni individwali tal-benefiċċju u r-riskju.

L-użu ta' terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni (HRT, hormone replacement therapy) flimkien ma' estrogeni biex jiġu ttrattati VMS assoċjati mal-menopawża

L-użu ta' elinzanetant u HRT flimkien ma' estrogeni ma ġiex studjat, u għalhekk, l-użu flimkien mhuwiex rakkomandat. Jistgħu jintużaw preparazzjonijiet lokali vaginali.

Eċċipjent b'effett magħruf

#### *Sorbitol*

Għandu jiġi kkunsidrat l-effett addittiv ta' prodotti li fihom sorbitol (jew fructose) mogħtija fl-istess hin kif ukoll it-tehid ta' sorbitol (jew fructose) mad-dieta. Il-kontenut ta' sorbitol fi prodotti mediċinali għall-użu orali jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali oħra għall-użu orali meta dawn jingħataw flimkien.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq elinzanetant

Elinzanetant jiġi metabolizzat permezz ta' CYP3A4 u huwa substrat għall-proteina tat-trasport il-glikoproteina P (P-gp, P-glycoprotein).

#### *Inibituri ta' CYP3A4 (sustanzi li jżidu l-esponiment għal elinzanetant)*

L-għoti ta' dożi multipli kuljum ta' itraconazole (200 mg), inibitur qawwi ta' CYP3A4 u P-gp, flimkien ma' elinzanetant 120 mg wassal għal żieda ta' madwar 3.3 darbiet fis- $C_{max}$  u bejn 4.6 darbiet u 6.3 darbiet fl-erja taħt il-kurva (AUC, area under the curve) ta' elinzanetant.

It-tbassir tal-immudellar farmakokinetiku bbażat fuq il-fiżjoloġija (PBPK, physiologically based pharmacokinetic) wara l-għoti ta' 120 mg elinzanetant flimkien mal-inibitur moderat ta' CYP3A4 erythromycin wera żieda ta' 3 darbiet fl-AUC u żieda ta' 2 darbiet fis- $C_{max}$  ta' elinzanetant. It-tbassir tal-PBPK wara l-għoti ta' 60 mg elinzanetant flimkien mal-inibitur moderat ta' CYP3A4 erythromycin wera żieda ta' 1.4 darbiet fl-AUC u l-ebda żieda fis- $C_{max}$  meta mqabbel ma' 120 mg elinzanetant waħdu. It-tbassir tal-PBPK wara l-għoti ta' 120 mg elinzanetant flimkien mal-inibitur dgħajef ta' CYP3A4 cimetidine wera żieda ta' 1.5 darbiet fl-AUC u żieda ta' 1.3 darbiet fis- $C_{max}$  ta' elinzanetant.

Elinzanetant m'għandux jintuża flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż. itraconazole, clarithromycin, ritonavir, cobicistat jew ribociclib) (ara sezzjoni 4.4).

L-użu ta' elinzanetant flimkien ma' (meraq tal-)grapefruit mhux rakkomandat.

Jekk jintuża flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A4 (eż. erythromycin, ciprofloxacin, fluconazole, verapamil), id-doża ta' kuljum ta' elinzanetant hija ta' 60 mg (ara sezzjoni 4.2).

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal inibituri dgħajfa ta' CYP3A4.

Effetti ta' elinzanetant fuq prodotti mediċinali oħra

Elinzanetant huwa inibitur dgħajef ta' CYP3A4. L-għoti ta' midazolam, substrat sensittiv ta' CYP3A4, flimkien ma' dożi multipli ta' kuljum ta' elinzanetant 120 mg wassal għal żieda ta' 1.5 darbiet fis- $C_{max}$  u ta' 1.8 darbiet fl-AUC ta' midazolam.

Hija meħtieġa kawtela meta elinzanetant jingħata flimkien ma' substrati sensittivi ta' CYP3A4 b'firxa terapewtika dejqa (eż. cyclosporine, fentanyl jew tacrolimus). Għandha tiġi segwita r-rakkomandazzjoni relatata fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' dawn is-substrati ta' CYP3A4.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

Lynkuet huwa kontraindikati waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Jekk issehh tqala waqt it-trattament b'Lynkuet, it-trattament għandu jitwaqqaf.

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' elinzanetant f'nisa tqal. Studji fl-annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament. Għal din il-popolazzjoni huma rakkomandati kontraċettivi mhux ormonali.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk elinzanetant/il-metaboliti jgħux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. *Data* farmakokinetika disponibbli fl-annimali wriet tnehhija ta' elinzanetant/tal-metaboliti fil-halib (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx/tastjenix mit-terapija b'Lynkuet, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

### Fertilità

M'hemmx l-ebda *data* disponibbli mill-bniedem dwar l-effett ta' elinzanetant fuq il-fertilità. Fl-istudju dwar il-fertilità f'firien nisa, elinzanetant ma kellux effett fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

## 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Elinzanetant għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ngħas u għeja huma reazzjonijiet avversi potenzjali għal elinzanetant. Għalhekk, in-nisa għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti meta jsuqu jew jużaw magni jekk ikollhom dawn ir-reazzjonijiet waqt it-trattament b'elinzanetant (ara sezzjoni 4.8).

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ( $\geq 5\%$ ) b'elinzanetant huma:

- għal VMS assoċjati mal-menopawża: uġiġħ ta' ras (7.8%) u għeja (5.0%)
- għal VMS ikkawżati minn AET: għeja (14.2%), ngħas (9.5%), dijarea (7.1%), depressjoni (6.2%), u spażmu fil-muskoli (5.2%).

### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-profil tas-sigurtà ta' elinzanetant huwa bbażat fuq *data* minn nisa li rċevew mill-inqas doża wahda ta' 120 mg elinzanetant:

- 1 113-il mara ttrattati b'VMS assoċjati mal-menopawża fi 3 studji kliniċi ta' fażi III (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) u studju kliniku wieħed ta' fażi II (SWITCH 1) u
- 465 mara ttrattati b'VMS ikkawżati minn AET fi studju kliniku separat ta' fażi III (OASIS 4).

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati fit-tabella 1. Dawn huma kklassifikati skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi tal-MedDRA. Ir-reazzjonijiet avversi huma miġbura fi gruppi skont il-frekwenzi tagħhom. Il-gruppi ta' frekwenza huma definiti bil-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ ); rari hafna ( $< 1/10\ 000$ ), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi**

| Klassi tas-sistemi u tal-organi                        | Frekwenza    | VMS assoċjati mal-menopawża                                                              | VMS ikkawżati minn AET                      |
|--------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Disturbi psikjatriċi                                   | Komuni       |                                                                                          | Depressjoni<br>Burdata depressiva           |
| Disturbi fis-sistema nervuża                           | Komuni       | Sturdament<br>Uġiġħ ta' ras<br>Nġhas                                                     | Sturdament<br>Nġhas<br>Vertigo              |
| Disturbi gastro-intestinali                            | Komuni       | Uġiġħ addominali<br>Dijarea                                                              | Dijarea                                     |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                       | Komuni       |                                                                                          | Żieda ta' alanine aminotransferase (ALT)*   |
|                                                        | Mhux komuni  | Żieda ta' alanine aminotransferase (ALT)*<br>Żieda ta' aspartate aminotransferase (AST)* | Żieda ta' aspartate aminotransferase (AST)* |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda     | Komuni       | Raxx                                                                                     | Alopeċja                                    |
|                                                        | Mhux komuni  | Reazzjonijiet ta' fotosensittività*                                                      | Reazzjonijiet ta' fotosensittività*         |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi  | Komuni       | Spažmi fil-muskoli                                                                       | Spažmi fil-muskoli                          |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Komuni ħafna |                                                                                          | Għeja                                       |
|                                                        | Komuni       | Għeja                                                                                    |                                             |

\* ara 'deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula'

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula'

##### *Reazzjonijiet ta' fotosensittività*

Fid-data miġbura f'daqqa dwar is-sigurtà għal perjodu sa 52 ġimġha, reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew irrappurtati f'0.4% tal-pazjenti ttrattati b'elinżanetant u f'0.1% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo. F'OASIS 4, għal perjodu sa 52 ġimġha, reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew irrappurtati f'0.9% tal-pazjenti ttrattati b'elinżanetant u f'0.6% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo.

##### *Żieda fl-ALT u l-AST*

Fid-data miġbura f'daqqa dwar is-sigurtà għal perjodu sa 52 ġimġha, it-terminu żieda fl-ALT ġie rrappurtat f'0.6% tal-pazjenti ttrattati b'elinżanetant u f'0.5% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo. It-terminu żieda fl-AST ġie rrappurtat f'0.4% tal-pazjenti ttrattati b'elinżanetant u f'0.5% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo.

F'OASIS 4, għal perjodu sa 52 ġimġha, it-terminu żieda fl-ALT ġie rrappurtat f'1.1% tal-pazjenti ttrattati b'elinżanetant u f'0.6% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo. It-terminu żieda fl-AST ġie rrappurtat f'0.6% tal-pazjenti ttrattati b'elinżanetant u fl-ebda pazjent ittrattat bil-plaċebo.

##### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

Doži singoli ta' elinzanetant sa 600 mg ġew ittestjati fi studji kliniċi f'voluntiera f'saħħithom.

Ir-reazzjonijiet avversi b'doži oghla kienu simili għal dawk osservati bid-doża terapewtika, iżda seħħew ftit aktar ta' spiss u b'intensità moderatament oghla. Is-sigurtà u t-tollerabilità ta' doži multipli darba kuljum sa 240 mg fuq 5 ijiem kienu simili meta mqabbla mad-doża ta' kuljum rakkomandata ta' 120 mg elinzanetant.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib, u għandu jiġi kkunsidrat trattament ta' appoġġ ibbażat fuq is-sinjali u s-sintomi.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal Lynkuet.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti ġinekoloġiċi oħra, prodotti ġinekoloġiċi oħra, Kodiċi ATC: G02CX07

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Elinzanetant huwa antagonist mhux ormonali selettiv tar-riċetturi ta' neurokinin 1 (NK-1) u 3 (NK-3). Huwa jimblokka s-sinjalar tar-riċetturi NK-1 u NK-3 fuq in-newroni kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy), li huwa maħsub li jinnormalizza l-attività tan-newroni involuta fir-regolazzjoni tat-temperatura u tal-irqad.

#### Effetti farmakodinamiċi

Ma ġie osservat l-ebda titwil klinikament rilevanti tal-intervall QTc wara għoti orali wieħed ta' elinzanetant b'doži sa 5 darbiet id-doża massima rakkomandata.

F'nisa f'saħħithom qabel il-menopawża li rċewew elinzanetant għal aktar minn 21 jum, ir-riżultati wrew bidliet fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma tal-ormoni sesswali (jiġifieri tnaqqis relatat mad-doża tal-LH, oestradiol, u progesterone) u titwil taċ-ċiklu mestrwali. Il-bidliet fl-ormoni sesswali femminili li ġew osservati huma konsistenti mal-effetti farmakoloġiċi antiċipati ta' elinzanetant fuq in-newroni tal-ipotalamu kisspeptin/neurokinin B/dynorphin.

F'nisa wara l-menopawża ttrattati b'elinzanetant, kien osservat tnaqqis temporanju fil-livelli tal-ormon luteinizanti (LH, luteinizing hormone). F'din il-popolazzjoni ma ġiet osservata l-ebda bidla sinifikanti fil-livelli tal-estrogenu, tal-ormon li jstimula l-follikoli (FSH, follicle-stimulating hormone), u tat-testosterone. Dawn l-effetti mhumiex klinikament rilevanti.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *Trattament ta' VMS moderati sa severi assoċjati mal-menopawża (OASIS 1-3)*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' elinzanetant għat-trattament ta' VMS moderati sa severi assoċjati mal-menopawża ġew studjati fi 3 studji ta' fażi III, randomised, double-blind, ikkontrollati bil-placebo u b'aktar minn ċentru wieħed (OASIS 1, 2 u 3).

F'OASIS 1 u 2, total ta' 796 mara wara l-menopawża ġew magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu 120 mg elinzanetant jew placebo darba kuljum qabel l-irqad għal 12-il ġimgha, segwiti minn elinzanetant għal 14-il ġimgha, għal trattament totali sa 26 ġimgha. Nisa li kellhom mill-inqas 50 VMS moderat sa sever, inklużi VMS billejl, fil-ġimgha ġew irregistrati f'OASIS 1 u 2.

F'OASIS 3, total ta' 628 mara wara l-menopawża ġew magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu 120 mg elinzanetant jew placebo darba kuljum qabel l-irqad għal 52 ġimgħa. L-inkluzjoni ma kinitx tehtieg numru minimu ta' VMS.

Fl-istudji OASIS 1 u 2, id-demografija tal-pazjenti li ġejja kienet ibbilanċjata bejn il-gruppi ta' trattament. L-età medja tan-nisa kienet ta' 54.6 snin (firxa 40-65 sena). Il-biċċa l-kbira tan-nisa kienu Bojod (80.4%), 17.1% Suwed jew Amerikani Afrikani, 0.5% Asjatiċi, u 8.5% ta' etniċità Ispanika jew Latina. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi nisa wara l-menopawża b'amenorrea spontanja għal  $\geq 12$ -il xahar konsekuttiv (62.1%), amenorrea spontanja/isterektomija għal  $\geq 6$  xhur b'FSH  $> 40$  IU/L (29.4%), jew oforektomija uni/bilateral (20.6%). 31.4% kienu użaw terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni (HRT, hormone replacement therapy) qabel.

Il-punti finali primarji tal-effikaċja f'OASIS 1 u 2 kienu l-bidla medja fil-frekwenza ta' VMS moderati sa severi mil-linja bażi sa ġimgħat 4 u 12, inkluzi VMS matul il-jum u bil-lejl imkejla bl-użu ta' djarju ta' kuljum ta' fwawar tas-sħana (HFDD, hot flash daily diary).

F'OASIS 1 u 2, in-nisa ttrattati b'elinzanetant urew tnaqqis statistikament sinifikanti fil-frekwenza ta' VMS moderati sa severi mil-linja bażi sa ġimgħat 4 u 12 meta mqabbla mal-placebo. Ir-riżultati tal-bidla fil-frekwenza medja ta' VMS moderati sa severi fuq firxa ta' 24 siegħa minn OASIS 1 u 2 huma murija fit-tabella 2.

**Tabella 2: Bidla medja fil-frekwenza ta' VMS moderati sa severi mil-linja bażi sa ġimgħat 4 u 12 (OASIS 1 u 2)**

| Parametru                                   | OASIS 1                           |                    | OASIS 2                           |                    | Studji miġbura f'daqqa (OASIS 1 u 2) |                    |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------------------------------|--------------------|
|                                             | Elinzanetant<br>120 mg<br>(N=199) | Plaċebo<br>(N=197) | Elinzanetant<br>120 mg<br>(N=200) | Plaċebo<br>(N=200) | Elinzanetant<br>120 mg<br>(N=399)    | Plaċebo<br>(N=397) |
| Kull 24 siegħa                              |                                   |                    |                                   |                    |                                      |                    |
| Linja bażi                                  |                                   |                    |                                   |                    |                                      |                    |
| Medja (SD)                                  | 13.38 (6.57)                      | 14.26<br>(13.94)   | 14.66 (11.08)                     | 16.16<br>(11.15)   | 14.02 (9.12)                         | 15.22<br>(12.63)   |
| Bidla mil-linja bażi sa ġimgha 4            |                                   |                    |                                   |                    |                                      |                    |
| Medja ta' LS (SE)                           | -7.60 (0.43)                      | -4.31<br>(0.43)    | -8.58 (0.49)                      | -5.54<br>(0.49)    | -8.05 (0.34)                         | -4.94<br>(0.34)    |
| Differenza fil-medja ta' LS vs plaċebo (SE) | -3.29 (0.61)                      |                    | -3.04 (0.69)                      |                    | -3.11 (0.48)                         |                    |
| CI ta' 95%                                  | -4.47, -2.10                      |                    | -4.40, -1.68                      |                    | -4.06, -2.16                         |                    |
| valur p <sup>a</sup>                        | < 0.0001                          |                    | < 0.0001                          |                    | < 0.0001 <sup>b</sup>                |                    |
| Bidla mil-linja bażi sa ġimgha 12           |                                   |                    |                                   |                    |                                      |                    |
| Medja ta' LS (SE)                           | -8.66 (0.58)                      | -5.44<br>(0.59)    | -9.72 (0.50)                      | -6.48<br>(0.49)    | -9.16 (0.39)                         | -5.97<br>(0.39)    |
| Differenza fil-medja ta' LS vs plaċebo (SE) | -3.22 (0.81)                      |                    | -3.24 (0.69)                      |                    | -3.19 (0.54)                         |                    |
| CI ta' 95%                                  | -4.81, -1.63                      |                    | -4.60, -1.88                      |                    | -4.26, -2.13                         |                    |
| valur p <sup>a</sup>                        | < 0.0001                          |                    | < 0.0001                          |                    | < 0.0001 <sup>b</sup>                |                    |

<sup>a</sup> valur p ta' naħa waħda ( $\alpha=0.025$ )

<sup>b</sup> valur p nominali

CI: confidence interval (intervall ta' kunfidenza), LS-mean: least squares mean (medja tal-inqas kwadri) stmata minn mudell imhallat għal analiżi ta' kejl ripetut tal-kovarjanza, SD: standard deviation (devjazzjoni standard), SE: standard error (żball standard)

F'OASIS 1 u 2, in-nisa ttrattati b'elinzanetant urew riżultati statistikament sinifikanti meta mqabbla mal-plaċebo għall-punti finali sekondarji ewlenin:

- tnaqqis fil-frekwenza ta' VMS moderati sa severi mil-linja bażi sa ġimgħa 1
- tnaqqis fis-severità ta' VMS moderati sa severi mil-linja bażi sa ġimgħat 4 u 12
- titjib fil-punteġġ T totali ta' PROMIS SD SF 8b (disturbi fl-irqad) mil-linja bażi sa ġimgħa 12
- titjib fil-punteġġ totali ta' MENQOL (kwalità tal-ħajja relatata mal-menopawża) mil-linja bażi sa ġimgħa 12.

Ir-riżultati minn OASIS 1 u 2 huma murija fit-tabella 3.

**Tabella 3: Punti finali sekondarji ewlenin (OASIS 1 u 2)**

| Parametru                                                   | OASIS 1                           |                    | OASIS 2                           |                    | Studji miġbura f'daqqa (OASIS 1 u 2)  |                    |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------|---------------------------------------|--------------------|
|                                                             | Elinzanetant<br>120 mg<br>(N=199) | Plaċebo<br>(N=197) | Elinzanetant<br>120 mg<br>(N=200) | Plaċebo<br>(N=200) | Elinzanetant<br>120 mg<br>(N=399)     | Plaċebo<br>(N=397) |
| <b>Kull 24 siegħa</b>                                       |                                   |                    |                                   |                    |                                       |                    |
| <b>Frekwenza ta' VMS - linja bażi</b>                       |                                   |                    |                                   |                    |                                       |                    |
| Medja (SD)                                                  | 13.38 (6.57)                      | 14.26 (13.94)      | 14.66 (11.08)                     | 16.16 (11.15)      | 14.02 (9.12)                          | 15.22 (12.63)      |
| <b>Frekwenza ta' VMS - bidla mil-linja bażi sa ġimgħa 1</b> |                                   |                    |                                   |                    |                                       |                    |
| Medja ta' LS (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)       |
| Differenza fil-medja ta' LS vs plaċebo (SE)                 | -2.45 (0.46)                      |                    | -1.66 (0.55)                      |                    | -2.03 (0.37)                          |                    |
| CI ta' 95%<br>valur p <sup>a</sup>                          | -3.36, -1.55<br>< 0.0001          |                    | -2.73, -0.58<br>0.0013            |                    | -2.75, -1.31<br>< 0.0001 <sup>b</sup> |                    |
| <b>Severità ta' VMS - linja bażi</b>                        |                                   |                    |                                   |                    |                                       |                    |
| Medja (SD) <sup>c</sup>                                     | 2.56 (0.22)                       | 2.53 (0.23)        | 2.53 (0.24)                       | 2.54 (0.24)        | 2.54 (0.23)                           | 2.53 (0.24)        |
| <b>Severità ta' VMS - bidla mil-linja bażi sa ġimgħa 4</b>  |                                   |                    |                                   |                    |                                       |                    |
| Medja ta' LS (SE) <sup>c</sup>                              | -0.55 (0.04)                      | -0.17 (0.05)       | -0.56 (0.05)                      | -0.30 (0.05)       | -0.55 (0.03)                          | -0.24 (0.03)       |
| Differenza fil-medja ta' LS vs plaċebo (SE)                 | -0.38 (0.06)                      |                    | -0.25 (0.07)                      |                    | -0.32 (0.05)                          |                    |
| CI ta' 95%<br>valur p <sup>a</sup>                          | -0.51, -0.26<br>< 0.0001          |                    | -0.39, -0.11<br>0.0002            |                    | -0.41, -0.22<br>< 0.0001 <sup>b</sup> |                    |
| <b>Severità ta' VMS - bidla mil-linja bażi sa ġimgħa 12</b> |                                   |                    |                                   |                    |                                       |                    |
| Medja ta' LS (SE) <sup>c</sup>                              | -0.80 (0.06)                      | -0.33 (0.06)       | -0.71 (0.07)                      | -0.41 (0.06)       | -0.80 (0.04)                          | -0.37 (0.05)       |

|                                                                                 |               |                 |               |                 |                       |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| Differenza<br>fil-medja<br>ta' LS vs<br>placebo<br>(SE)                         | -0.47 (0.08)  |                 | -0.38 (0.09)  |                 | -0.42 (0.06)          |                 |
| CI ta' 95%                                                                      | -0.64, -0.31  |                 | -0.56, -0.20  |                 | -0.55, -0.30          |                 |
| valur p <sup>a</sup>                                                            | < 0.0001      |                 | < 0.0001      |                 | < 0.0001 <sup>b</sup> |                 |
| <b>Kull 7 ijiem</b>                                                             |               |                 |               |                 |                       |                 |
| <b>Puntegg T totali ta' PROMIS SD SF 8b - linja baži</b>                        |               |                 |               |                 |                       |                 |
| Medja<br>(SD)                                                                   | 61.0 (7.7)    | 60.2 (7.2)      | 61.7 (6.2)    | 60.7 (7.2)      | 61.4 (7.0)            | 60.5 (7.2)      |
| <b>Puntegg T totali ta' PROMIS SD SF 8b - bidla mil-linja baži sa ġimgha 12</b> |               |                 |               |                 |                       |                 |
| Medja ta'<br>LS (SE)                                                            | -10.41 (0.60) | -4.83<br>(0.62) | -10.28 (0.54) | -5.97<br>(0.53) | -10.33 (0.40)         | -5.39<br>(0.41) |
| Differenza<br>fil-medja<br>ta' LS vs<br>placebo<br>(SE)                         | -5.58 (0.82)  |                 | -4.32 (0.74)  |                 | -4.94 (0.55)          |                 |
| CI ta' 95%                                                                      | -7.18, -3.98  |                 | -5.77, -2.86  |                 | -6.02, -3.85          |                 |
| valur p <sup>a</sup>                                                            | < 0.0001      |                 | < 0.0001      |                 | < 0.0001 <sup>b</sup> |                 |
| <b>Puntegg totali ta' MENQOL - linja baži</b>                                   |               |                 |               |                 |                       |                 |
| Medja<br>(SD)                                                                   | 4.56 (1.27)   | 4.49<br>(1.31)  | 4.48 (1.14)   | 4.49<br>(1.17)  | 4.52 (1.20)           | 4.49<br>(1.24)  |
| <b>Puntegg totali ta' MENQOL - bidla mil-linja baži sa ġimgha 12</b>            |               |                 |               |                 |                       |                 |
| Medja ta'<br>LS (SE)                                                            | -1.36 (0.08)  | -0.94<br>(0.08) | -1.29 (0.09)  | -1.00<br>(0.08) | -1.32 (0.06)          | -0.96<br>(0.06) |
| Differenza<br>fil-medja<br>ta' LS vs<br>placebo<br>(SE)                         | -0.42 (0.11)  |                 | -0.30 (0.12)  |                 | -0.36 (0.08)          |                 |
| CI ta' 95%                                                                      | -0.64, -0.20  |                 | -0.53, -0.07  |                 | -0.52, -0.20          |                 |
| valur p <sup>a</sup>                                                            | < 0.0001      |                 | 0.0059        |                 | < 0.0001 <sup>b</sup> |                 |

<sup>a</sup> valur p ta' naha wahda ( $\alpha=0.025$ )

<sup>b</sup> valur p nominali

<sup>c</sup> irrappurtata fi skali 1 (ħfief) sa 3 (severi); *data* minn analizi post hoc bl-użu ta' VMS moderati sa severi

CI: confidence interval (intervall ta' kunfidenza), LS-mean: least squares mean (medja tal-inqas kwadri) stmata minn mudell imħallat għall-analizi ta' kejl ripetut tal-kovarjanza,

MENQOL: menopause-specific quality of life (kwalità tal-ħajja speċifika għall-menopawża), PROMIS SD SF 8b: patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b (formola qasira tas-sistema informatika tal-kejl tar-riżultati rrappurtati mill-pazjent dwar disturbi fl-irqad 8b), SD: standard deviation (devjazzjoni standard), SE: standard error (żball standard)

*Trattament ta' VMS moderati sa severi kkawżati minn terapija endokrinarja awżiljarja (OASIS 4)*  
L-effikaċja u s-sigurtà ta' elinzanetant għat-trattament ta' VMS moderati sa severi kkawżati minn terapija endokrinarja awżiljarja ġew studjati fi studju ta' fażi III, randomised, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo u b'aktar minn ċentru wieħed (OASIS 4) f'nisa li għandhom, jew li huma f'riskju għoli li jiżviluppaw, kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-ormon. Total ta' 474 mara ġew magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu 120 mg elinzanetant jew plaċebo darba kuljum qabel l-irqad għal 12-il ġimgha, segwiti minn elinzanetant għal 40 ġimgha, għal trattament totali sa 52 ġimgha. Minn dawn, 473 mara kellhom passat ta' kanċer tas-sider u mara waħda kellha riskju għoli li tiżviluppa kanċer tas-sider. Nisa li kellhom mill-inqas 35 VMS moderat sa sever, inklużi VMS bil-lejl, fil-ġimgha ġew irregistrati f'OASIS 4. In-nisa kollha rċewew terapija endokrinarja awżiljarja fl-istess waqt b'tamoxifen (55.4%) jew b'inibituri ta' aromatase (44.6% eż. anastrozole), kemm flimkien ma' kif ukoll minghajr l-użu ta' analogi ta' GnRH.

Id-demografija tal-pazjenti ġeneralment kienet ibbilanċjata bejn il-gruppi ta' trattament. L-età medja tan-nisa kienet ta' 51 sena (firxa 28-70 sena) bi 18-il mara (3.8%) b'età ta' 65 sena jew aktar. Il-biċċa l-kbira tan-nisa kienu Bojod (88.2%), 1.5% Suwed jew Amerikani Afrikani, 0.4% Asjatiċi, u 2.5% ta' etniċità Ispanika jew Latina. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi nisa b'isterektomija preċedenti (12.4%) jew ooforektomija uni/bilaterali preċedenti (12.2%).

Mill-474 mara, 321 (67.7%) kienu kklassifikati bħala nisa li ma jistgħux joħorġu tqal u 153 (32.3%) kienu kklassifikati bħala nisa li jistgħu joħorġu tqal (WOCBP, women of child-bearing potential). Fin-nisa kklassifikati bħala WOCBP, kien meħtieġ l-użu ta' metodu ta' kontraċezzjoni effettiv haġna.

Il-punti finali primarji tal-effikaċja kienu l-bidla medja fil-frekwenza ta' VMS moderati sa severi mil-linja bażi sa ġimghat 4 u 12, inklużi VMS matul il-jum u bil-lejl imkejla bl-użu ta' HFDD.

F'OASIS 4, in-nisa ttrattati b'elinzanetant urew tnaqqis statistikament sinifikanti fil-frekwenza ta' VMS moderati sa severi mil-linja bażi sa ġimghat 4 u 12 meta mqabbla mal-plaċebo b'effett stabbli sa ġimgha 50. Ir-riżultati tal-bidla fil-frekwenza medja ta' VMS moderati sa severi fuq firxa ta' 24 siegħa minn OASIS 4 huma muriġa fit-tabella 4.

**Tabella 4: Bidla medja fil-frekwenza ta' VMS moderati sa severi mil-linja bażi sa ġimghat 4 u 12 (OASIS 4)**

| Parametru                                      | OASIS 4                        |                    |
|------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------|
|                                                | Elinzanetant 120 mg<br>(N=316) | Plaċebo<br>(N=158) |
| <b>Kull 24 siegħa</b>                          |                                |                    |
| <b>Linja bażi</b>                              |                                |                    |
| Medja (SD)                                     | 11.41 (6.89)                   | 11.52 (6.43)       |
| <b>Bidla mil-linja bażi sa ġimgha 4</b>        |                                |                    |
| Medja ta' LS (SE)                              | -6.47 (0.26)                   | -2.99 (0.36)       |
| Differenza fil-medja ta' LS vs<br>plaċebo (SE) | -3.48 (0.44)                   |                    |
| CI ta' 95%                                     | -4.35, -2.61                   |                    |
| valur p <sup>a</sup>                           | < 0.0001                       |                    |
| <b>Bidla mil-linja bażi sa ġimgha 12</b>       |                                |                    |
| Medja ta' LS (SE)                              | -7.53 (0.25)                   | -4.16 (0.35)       |
| Differenza fil-medja ta' LS vs<br>plaċebo (SE) | -3.38 (0.43)                   |                    |
| CI ta' 95%                                     | -4.21, -2.54                   |                    |
| valur p <sup>a</sup>                           | < 0.0001                       |                    |

<sup>a</sup> valur p ta' naħa waħda ( $\alpha=0.025$ )

CI: confidence interval (intervall ta' kunfidenza), LS-mean: least squares mean (medja tal-inqas kwadri) stmata minn mudell imhallat għall-analiżi ta' kejl ripetut tal-kovarjanza,  
SD: standard deviation (devjazzjoni standard), SE: standard error (żball standard)

F'OASIS 4, in-nisa ttrattati b'elinzanetant urew riżultati statistikament sinifikanti meta mqabbla mal-plaċebo għall-punti finali sekondarji ewlenin:

- titjib fil-punteġġ T totali ta' PROMIS SD SF 8b (disturbi fl-irqad) mil-linja bażi sa ġimgha 12
- titjib fil-punteġġ totali ta' MENQOL (kwalità tal-ħajja relatata mal-menopawża) mil-linja bażi sa ġimgha 12.

Ir-riżultati rispettivi minn OASIS 4 kienu konsistenti mar-riżultati murija f'pazjenti b'VMS moderati sa severi assoċjata mal-menopawża (OASIS 1 u 2). Ir-riżultati tal-punti finali sekondarji ewlenin minn OASIS 4 huma murija fit-tabella 5.

**Tabella 5: Punti finali sekondarji ewlenin (OASIS 4)**

| Parametru                                                                       | OASIS 4                        |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------|
|                                                                                 | Elinzanetant 120 mg<br>(N=316) | Plaċebo<br>(N=158) |
| <b>Kull 7 ijiem</b>                                                             |                                |                    |
| <b>Punteġġ T totali ta' PROMIS SD SF 8b - linja bażi</b>                        |                                |                    |
| Medja (SD)                                                                      | 60.60 (6.33)                   | 60.74 (6.80)       |
| <b>Punteġġ T totali ta' PROMIS SD SF 8b - bidla mil-linja bażi sa ġimgha 12</b> |                                |                    |
| Medja ta' LS (SE)                                                               | -10.06 (0.41)                  | -3.94 (0.57)       |
| Differenza fil-medja ta' LS vs<br>plaċebo (SE)                                  | -6.12 (0.70)                   |                    |
| CI ta' 95%                                                                      | -7.49, -4.75                   |                    |
| valur p <sup>a</sup>                                                            | < 0.0001                       |                    |
| <b>Punteġġ totali ta' MENQOL - linja bażi</b>                                   |                                |                    |
| Medja (SD)                                                                      | 4.82 (1.17)                    | 4.77 (1.25)        |
| <b>Bidla mil-linja bażi sa ġimgha 12</b>                                        |                                |                    |
| Medja ta' LS (SE)                                                               | -1.23 (0.06)                   | -0.55 (0.08)       |
| Differenza fil-medja ta' LS vs<br>plaċebo (SE)                                  | -0.68 (0.10)                   |                    |
| CI ta' 95%                                                                      | -0.88, -0.48                   |                    |
| valur p <sup>a</sup>                                                            | < 0.0001                       |                    |

<sup>a</sup> valur p ta' naha wahda ( $\alpha=0.025$ )

CI: confidence interval (intervall ta' kunfidenza), LS-mean: least squares mean (medja tal-inqas kwadri) stmata minn mudell imhallat għall-analiżi ta' kejl ripetut tal-kovarjanza,  
MENQOL: menopause-specific quality of life (kwalità tal-ħajja speċifika għall-menopawża), PROMIS SD SF 8b: patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b (formola qasira tas-sistema informatika tal-kejl tar-riżultati rrapportati mill-pazjent dwar disturbi fl-irqad 8b), SD: standard deviation (devjazzjoni standard), SE: standard error (żball standard)

### Sigurtà għall-endometriju

Is-sigurtà ta' elinzanetant għall-endometriju giet evalwata primarjament fl-istudju kliniku OASIS 3 permezz ta' ultrasound transvaginali u 142 bijopsija tal-endometriju miġbura fi 52 ġimgha ta' trattament b'elinzanetant. L-ultrasound transvaginali ma żvelax żieda fil-ħxuna tal-endometriju. Ma kien hemm l-ebda każ ta' iperplażja tal-endometriju jew tumor malinn abbażi ta' bijopsiji tal-endometriju.

### Sigurtà għas-sider

Fl-istudju kliniku OASIS 4 sal-ġimgha 52, ir-rata ta' rikorrenza rrapportata tal-kanċer tas-sider kienet ta' 0.4% f'pazjenti li jużaw tamoxifen u 1.9% f'pazjenti li jużaw inibituri ta' aromatase meta mqabbla ma' 3.4% u 2.1%, rispettivament, fil-letteratura ppubblikata.

## Sigurtà għall-ghadam

Is-sigurtà ta' elinzanetant għall-ghadam giet evalwata fi 343/628 mara fl-istudju OASIS 3 permezz ta' kejl tad-densità minerali tal-ghadam (BMD, bone mineral density). Wara 52 ġimgħa ta' trattament, il-bidla perċentwali medja mil-linja bażi osservata fil-BMD b'elinzanetant kienet komparabbli ma' dik bil-placebo u kienet fil-firxa tal-bidliet relatati mal-età mistennija kull sena.

## Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Lynkuet f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' VMS moderati sa severi assoċjati mal-menopawża jew ikkawżati minn terapija endokrinarja awżiljarja relatata ma' kanċer tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Kapsuli tal-ġel rotob ta' Elinzanetant juru żieda proporzjonali mad-doża fis- $C_{max}$  fil-firxa tad-doża ta' 25 mg sa 600 mg. L-AUC tiżdied b'mod proporzjonali mad-doża fil-firxa tad-doża ta' 25 mg sa 120 mg u aktar milli b'mod proporzjonali mad-doża fil-firxa tad-doża ta' 160 mg sa 600 mg.

Il-konċentrazzjonijiet ta' elinzanetant fi stat fiss fil-plażma intlaħqu 5 – 7 ijiem wara d-dożaġġ ta' kuljum, b'akkumulazzjoni ta'  $< 2$  darbiet iżjed.

## Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' elinzanetant hija ta' 52%.

L-ġhoti ta' 120 mg elinzanetant mal-ikel inaqqas is- $C_{max}$  b'60-70% u l-AUC<sub>(0-24)</sub> b'20-40%, iżda ma ġie osservat l-ebda effett fuq l-AUC. It- $t_{max}$  inbidel minn 1-1.5 sigħat taht kundizzjonijiet ta' sawm għal 3-4 sigħat taht kundizzjonijiet mitmugħa. L-effett tal-ikel mhux mistenni li jkun ta' rilevanza klinika għall-effikaċja. Lynkuet jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 4.2).

## Distribuzzjoni

L-irbit ta' elinzanetant mal-proteini tal-plażma huwa għoli ( $> 99\%$ ) u huwa affettwat minn varjazzjoni ċirkadjana. Il-proporzjon tad-demmi għall-plażma huwa bejn 0.6 u 0.7. Il-volum ta' distribuzzjoni medju wara għoti ġol-vini fi stat fiss ( $V_{ss}$ ) ta' elinzanetant huwa ta' 137 L, li jindika distribuzzjoni extravaskulari estensiva. L-esponiment ta' elinzanetant fil-moħħ tal-bniedem intwera permezz ta' studji kliniċi b'tomografija b'emissjoni ta' pożitroni (PET, positron emission tomography).

## Bijotrasformazzjoni

Elinzanetant huwa metabolizzat primarjament minn CYP3A4 biex jipproduċi 3 metaboliti attivi (M30/34 [13.7%], M27 [7.6%], M18/21 [4.9%]). Elinzanetant jiġi metabolizzat ukoll b'mod żgħir minn CYP3A5 u UGTs. Meta mqabbla ma' elinzanetant il-metaboliti attivi għandhom potenza simili għar-riċetturi NK-1 u NK-3 tal-bniedem u jikkontribwixxu għal  $< 50\%$  tal-effett farmakoloġiku. Il-proporzjon ta' dawn il-metaboliti għall-prodott oriġinali fil-plażma huwa ta' madwar 0.39.

## Eliminazzjoni

Fil-biċċa l-kbira Elinzanetant jiġi eliminat permezz ta' metabolizmu.

It-tneħħija ta' elinzanetant wara doża waħda ġol-vini hija ta' 8.77 L/sieġha.

Wara għoti orali ta' elinzanetant, madwar 90% tad-doża tneħħiet mal-ippurgar (il-biċċa l-kbira bħala metaboliti) u inqas minn 1% mal-awrina. F'nisa b'VMS il-half life ta' elinzanetant hija ta' madwar 45 sieġha wara doża multipla u f'voluntiera f'saħħithom minn 11.2 sa 33.8 sieġha wara doża waħda.

## Trasportatur

*In vitro*, elinzanetant huwa substrat għall-proteina tat-trasport, il-glikoproteina P (P-gp, P-glycoprotein). Mhi mistennija l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti ma' inibituri u indutturi ta' P-gp minhabba l-permeabilità għolja ta' elinzanetant minn għol-membrani u l-eliminazzjoni ewlenija tiegħu permezz ta' metabolizmu.

## Indeboliment tal-fwied

Fi studju farmakokinetiku kliniku, wara l-ghoti ta' doži multipli ta' 120 mg elinzanetant f'pazjenti b'indeboliment kroniku tal-fwied ta' Child-Pugh Klassi A (ħafif),  $is-C_{max}$  medja ta' elinzanetant żdiedet b'1.2 darbiet u  $AUC_{(0-24)}$  żdied b'1.5 darbiet, meta mqabbla ma' voluntiera f'saħħithom b'funzjoni normali tal-fwied. F'pazjenti b'indeboliment kroniku tal-fwied ta' Child-Pugh Klassi B (moderat),  $is-C_{max}$  medja ta' elinzanetant u  $AUC_{(0-24)}$  żdiedu bi 2.3 darbiet.

Elinzanetant ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment kroniku tal-fwied ta' Child-Pugh Klassi C (sever).

## Indeboliment tal-kliewi

Fi studju farmakokinetiku kliniku, wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 120 mg elinzanetant f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat ( $eGFR$  30 - 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>),  $is-C_{max}$ ,  $m_{hux}$  marbut medja ta' elinzanetant żdiedet bi 2.3 darbiet u  $AUC_{m_{hux} \text{ marbut}}$  żdiedet bi 2.2 darbiet. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever ( $eGFR$  inqas minn 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>),  $is-C_{max}$ ,  $m_{hux}$  marbut medja ta' elinzanetant u  $AUC_{m_{hux} \text{ marbut}}$  żdiedu b'1.9 darbiet.

Elinzanetant ma ġiex studjat f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju ( $eGFR$  < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

## Effetti tal-età, ir-razza, u l-piż tal-ġisem

M'hemm l-ebda effetti klinikament rilevanti tal-età (22 sa 75 sena), ir-razza (Bajda, Sewda jew Afro-Amerikana, Asjatika), u l-piż tal-ġisem (45 sa 129 kg) fuq il-farmakokinetika ta' elinzanetant.

## Potenzjal ta' inibizzjoni u induzzjoni lejn enzimi u trasportaturi

Studji *in vitro* indikaw li f'konċentrazzjonijiet intestinali massimi elinzanetant huwa inibitur ta' CYP3A4 u tat-trasportaturi l-glikoproteina P (P-gp) u BCRP. F'konċentrazzjonijiet massimi fil-vina portali, elinzanetant huwa inibitur ta' OATP1B1 u 1B3. F'konċentrazzjonijiet sistemiċi massimi, elinzanetant huwa inibitur dirett u dipendenti fuq il-ħin ta' CYP3A4 u inibitur tat-trasportaturi P-gp, BCRP, OATP1B3, u MATE1. Elinzanetant mhuwiex induttur permezz ta' AhR, CAR, jew PXR f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Saru studji kliniċi li investigaw il-potenzjal ta' inibizzjoni ta' elinzanetant għal CYP3A4 (dożaġġ wieħed u ripetut b'elinzanetant) u t-trasportaturi P-gp (dabigatran etexilate) u BCRP, OATP1B1 u 1B3 (rosuvastatin). Elinzanetant huwa inibitur dgħajjed ta' CYP3A4 bl-użu ta' midazolam bħala substrat indiċi ( $C_{max}$  żdied b'1.1 sa 1.5 darbiet u  $AUC$  żdiedet b'1.4 sa 1.8 darbiet). Elinzanetant ma affettwax il-PK ta' dabigatran etexilate li ntuzza bħala substrat ta' referenza ta' P-gp. Elinzanetant zied il-PK ta' rosuvastatin (substrat ta' BCRP, OATP1B1 u 1B3) b'1.2 sa 1.3 darbiet.

Ma sar l-ebda studju kliniku DDI dedikat għal MATE1. Madankollu, ma ġie osservat l-ebda effett fuq it-tneħħija tal-kreatinina fi studju kliniku b'dożaġġi supraterapewtiċi ta' 600 mg. B'mod globali, dan jindika li l-potenzjal ta' interazzjoni *in vitro* osservata mhuwiex klinikament rilevanti.

Fl-istudju OASIS 4, ingabru kampjuni tad-demmi mhux frekwenti u ġew investigati l-konċentrazzjonijiet ta' tamoxifen u l-metaboliti tiegħu (N-desmethyldamoxifen, 4-hydroxytamoxifen u endoxifen). Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss ta' tamoxifen u l-metaboliti tiegħu meta ngħata flimkien ma' elinzanetant.

### 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, fototossicità, effetti tossiku fuq il-ġeni, u potenzjal ta' abbuż, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

#### Tossicità sistemika

Studju dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti twettqu fil-firien u fix-xadini cynomolgus. Fil-firien nisa, l-ġhoti ta' elinżanetant kuljum għal 4 ġimgħat b'dozi li jirrappreżentaw żieda ta' 40 darba l- $AUC_{(0-24)}$  bid-doża terapewtika tal-bniedem wera muċifikazzjoni tal-epitelju vaġinali, atrofiya tal-utru, u corpora lutea persistenti.

Fi studju wiehed ta' 13-il ġimgħa fil-firien b'dożaġġ ta' darbtejn kuljum, l-ġhoti ta' kuljum ta' elinżanetant b'dozi li jirrappreżentaw żieda ta' 4 darbiet (irġiel) jew ta' 7 darbiet (nisa) l- $AUC_{(0-24)}$  bid-doża terapewtika tal-bniedem wassal għal kontrazzjonijiet involontarji tal-muskoli minn jum 24 f' 10/88 annimal, li aktar tard kellhom ukoll konvulżjonijiet minn jum 34. Fl-istess studju, l-ġhoti ta' kuljum ta' elinżanetant b'dozi li jirrappreżentaw żieda ta' 16-il darba jew aktar l- $AUC_{(0-24)}$  bid-doża terapewtika tal-bniedem wera deġenerazzjoni u nekrozi tal-muskoli skelettriċi. Ġew osservati konvulżjonijiet ukoll fi studju ta' sentejn fil-firien b'dozi li jirrappreżentaw żieda ta' 20 darba jew aktar l- $AUC_{(0-24)}$  bid-doża terapewtika tal-bniedem.

Fix-xadini cynomolgus, l-ġhoti ta' elinżanetant kuljum għal 39 ġimgħa b'dożaġġ ta' darbtejn kuljum b'dozi ugwali għal jew aktar minn 60 mg/kg/jum wera attività ċiklika tal-ovarji mnaqqsa. Fl-istess studju, l-ġhoti ta' elinżanetant b'dozi ta' 80 mg/kg/jum wera dijarea. Ma gietx osservata dijarea b'doża aktar baxxa ta' 60 mg/kg/jum minkejja esponiment sistemiku ta' 1.8 darbiet oġhla.

#### Effett tossiku għall-embrijuni / Teratoġenicità / Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fl-istudju dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu b'elinżanetant fil-firien u l-fniek ma seħhet l-ebda evidenza ta' effett tossiku għall-embrijun u l-fetu b'dozi li jwasslu għal esponimenti oġhla b'16-il darba u b'darba waħda iżjed mill- $AUC_{(0-24)}$  bid-doża terapewtika tal-bniedem, rispettivament.

Fl-istudju dwar il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embrijuni fil-firien nisa, kien osservat perċentwal akbar ta' telf tal-embrijuni qabel l-impjantazzjoni u wara l-impjantazzjoni, li wassal għal daqs tal-boton imnaqqas, u piżijiet tal-ġisem tal-feti aktar baxxi bid-doża li rriżultat f'  $AUC_{(0-24)}$  oġhla b'16-il darba aktar minn dik bid-doża terapewtika tal-bniedem. Dawn l-effetti ma ġewx osservati wara dożaġġ li wassal għal  $AUC_{(0-24)}$  oġhla b'4 darbiet aktar minn dik bid-doża terapewtika tal-bniedem.

Fi studji dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, nisa  $F_0$  urew telf wara l-impjantazzjoni, żieda fit-tul tat-tqala, ittardjar tat-twelid u distoċja, kif ukoll piżijiet aktar baxxi tal-frieħ b'dozi li wasslu għal  $AUC_{(0-24)}$  oġhla bi 23 darba aktar minn dik bid-doża terapewtika tal-bniedem (marġni tas-sigurtà 6.7 darbiet fl-NOAEL). Żieda fit-telf totali tal-boton u tnaqqis korrispondenti fil-vijabbiltà tal-frieħ fil-jum 5 wara t-twelid ġew osservati fil-firxa tal-esponiment terapewtiku tal-bniedem.

Wara l-ġhoti ta' elinżanetant radjutikkettat lil firien li kienu qed ireddgħu, madwar 6% tad-doża ta' elinżanetant giet eliminata mal-ħalib.

Fil-firien, b'dozi klinikament rilevanti kien osservat tnaqqis fil-produzzjoni tal-ħalib tal-ommijiet.

#### Karċinoġenicità

Fi studju ta' sentejn dwar il-karċinoġenicità ta' elinżanetant fil-firien, giet irrappurtata żieda fin-neoplażmi u l-limfomi tal-utru. Is-sejbiet kienu osservati b'doża li tirrappreżenta mill-inqas 29 darba l- $AUC_{(0-24)}$  totali bid-doża terapewtika tal-bniedem, u għalhekk mhumix ikkunsidrati klinikament rilevanti. Dawn l-effetti ma ġewx osservati b'doża li tirrappreżenta 7 darbiet l- $AUC_{(0-24)}$  totali bid-doża terapewtika tal-bniedem. L-inċidenza miżjuda ta' neoplażmi fl-utru f'firien anzjani li jkollhom xjuħija

riproduttiva bi tnaqqis qawwi fil-piż tal-gisem tixbaħ l-effetti osservati fi studji dwar restrizzjoni tad-dieta fil-firien u ipoprolaktinemija kronika indotta mill-medicini, mod ta' azzjoni speċifiku għall-firien, li mhuwiex rilevanti għall-bnedmin.

Ma kienet osservata l-ebda neoplażma relatata mal-medicina sal-oghla doża ta' 3 darbiet (irġiel) jew darbtejn (nisa) l-AUC<sub>(0-24)</sub> bid-doża terapewtika tal-bniedem fl-istudju ta' 26 ġimgħa dwar il-karċinoġeniċità b'elinzanetant fi ġrieden transġeniċi.

#### Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA, Environmental risk assessment)

Studji ta' valutazzjoni tar-riskju ambjentali wrew li elinzanetant jista' jkun ta' riskju għall-ambjent akkwatiku (ara sezzjoni 6.6).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Mili tal-kapsula

All-rac- $\alpha$ -tocopherol (E 307)  
Caprylocaproyl macroglycerides  
Glycerol monocaprylocaprate  
Glycerol mono-oleate (E 471)  
Polysorbate 80 (E 433)

#### Qoxra tal-kapsula

Ġelatina  
Sorbitol, likwidu, parzjalment deidratat (E 420) - tahlita ta' glycerol (E 422)  
Iron oxide aħmar (E 172)  
Iron oxide isfar (E 172)  
Trigliceridi ta' katina medja  
Soluzzjoni ta' phosphatidyl choline 53% fi trigliceridi ta' katina medja  
Titanium dioxide (E 171)

#### Linka għall-istampar

Macrogol 400 (E 1521)  
Polyvinyl acetate phthalate  
Propylene glycol (E 1520)  
Titanium dioxide (E 171)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

30 xahar

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folja tal-PVC/PCTFE-Aluminium/PET/karta li fiha 12-il kapsula ratba ( $6 \times 2$  bhala doża wahda).  
Kull pakkett fih 24 jew 60 kapsula ratba.  
Kull pakkett multiplu fih 180 (3 pakketti ta' 60) kapsula ratba.  
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun ta' riskju għall-ambjent (ara sezzjoni 5.3). Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/25/1991/001 - Lynkuet 60 mg - 24 kapsuli rotob  
EU/1/25/1991/002 - Lynkuet 60 mg - 60 kapsuli rotob  
EU/1/25/1991/003 - Lynkuet 60 mg - 180 kapsuli rotob

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Catalent Germany Eberbach GmbH  
Gammelsbacher Str. 2  
69412 Eberbach  
Il-Ġermanja

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

### **ANNESS III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA - PAKKETT MULTIPLU (INKLUŻA L-KAXXA L-BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lynkuet 60 mg kapsuli rotob  
elinzanetant

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula fiha 60 mg ta' elinzanetant.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih sorbitol. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula ratba (kapsula)

Pakkett multiplu: 180 (3 pakketti ta' 60) kapsula ratba

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Taqtax, tomghodx u tghaffiġx il-kapsuli.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/25/1991/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Lynkuet

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA – PAKKETT INTERMEDJU (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lynkuet 60 mg kapsuli rotob  
elinzanetant

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula fiha 60 mg ta' elinzanetant.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih sorbitol. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula ratba (kapsula)

Parti minn pakkett ta' 3 xhur, fih 60 kapsula ratba. Mhux biex jinbiegħ waħdu.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Taqtax, tomghodx u tgħaffiġx il-kapsuli.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/25/1991/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Lynkuet

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA (INKLUŻA L-KAXXA L-BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lynkuet 60 mg kapsuli rotob  
elinzanetant

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula fiha 60 mg ta' elinzanetant.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih sorbitol. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula ratba (kapsula)

24 kapsula ratba

60 kapsula ratba

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Taqtax, tomghodx u tgħaffiġx il-kapsuli.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Lynkuet

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA B'DOŻA WAHDA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lynkuet 60 mg kapsuli  
elinzanetant

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Lynkuet 60 mg kapsuli rotob elinzanetant

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Lynkuet u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lynkuet
3. Kif għandek tiehu Lynkuet
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Lynkuet
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Lynkuet u għalxiex jintuza

Lynkuet fih is-sustanza attiva elinzanetant. Huwa mediċina mhux ormonali.

Jintuza biex jikkura **sintomi vażomotorji moderati sa severi**:

- assoċjati mal-menopawża
- ikkawżati minn terapija li tissegħa endokrinarja awżiljarja għall-kanċer tas-sider.  
Dawn huma mediċini kontra l-ormoni (bħal tamoxifen jew anastrozole) li jipprevjenu l-kanċer milli jerga' lura wara trattament kontra l-kanċer.

Sintomi vażomotorji huma sensazzjonijiet f'daqqa ta' shana jew shana intensa, il-bieċa l-kbira fil-wieċ, l-ghonq u s-sider u għaraq matul il-jum jew bil-lejl, imsejha wkoll fwawar ta' shana jew għaraq matul il-lejl.

#### Kif jahdem Lynkuet

Is-sustanza attiva f'Lynkuet, elinzanetant, taħdem billi timblokka l-attività ta' ċerti ċelluli tan-nervituri fil-moħħ (l-hekk imsejha newroni Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin) li huma involuti fir-regolazzjoni tat-temperatura tal-ġisem u l-irqad. Billi jimblokka dawn iċ-ċelluli tan-nervituri, Lynkuet jgħin biex jikkontrolla l-fwawar tas-shana u l-għaraq ta' matul il-lejl.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lynkuet

##### Tihux Lynkuet jekk

- inti allergiku għal elinzanetant jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tiehu Lynkuet, jekk

- qed tiehu ċerti mediċini li jżommu l-enzima tal-fwied CYP3A4 milli taħdem kif suppost. Dawn il-mediċini jistgħu jikkawżaw li Lynkuet jibqa' għal tul ta' żmien itwal f'gismek, u dan jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji. Eżempji huma mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet bħal itraconazole, clarithromycin, ritonavir, cobicistat jew biex jittrattaw il-kanċer tas-sider bħal ribociclib.
- qed tiehu terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni li fiha l-estrogeni (mediċini użati biex jittrattaw sintomi ta' defiċjenza tal-estrogeni).

Jekk m'intix ċert jekk intix qed tiehu dawn il-mediċini, kellem lit-tabib tiegħek.

### **Tfal u adolexxenti**

Din il-mediċina mhix għall-użu fit-tfal u l-adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena.

### **Mediċini ohra u Lynkuet**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra. Dan jinkludi mediċini miksuba b'riċetta tat-tabib jew mingħajrha, jew mediċini mingħajr riċetta bħal vitamini, supplimenti tad-dieta jew mediċini mill-ħxejjex.

Ċerti mediċini jistgħu jinfluwenzaw kif jaħdem Lynkuet, jew Lynkuet jista' jinfluwenza kif jaħdmu dawn il-mediċini. Dawn jistgħu jinkludu mediċini biex:

- jittrattaw infezzjonijiet ikkawżati minn fungi jew batterja, bħal itraconazole, clarithromycin, erythromycin, ciprofloxacin, fluconazole
- jittrattaw infezzjonijiet tal-HIV, bħal ritonavir, cobicistat
- jittrattaw il-kanċer tas-sider, bħal ribociclib
- jittrattaw pressjoni tad-demm għolja, uġiġ fis-sider u taħbit tal-qalb mgħaġġel, bħal verapamil
- jipprevjenu r-rifjut ta' organu wara trapjant, bħal cyclosporine, tacrolimus
- jittrattaw uġiġ fit-tul, bħal fentanyl

### **Lynkuet ma' ikel u xorb**

Tikolx grapefruit u tixrobx meraq tal-grapefruit fiż-żmien li matulu tkun qed tiehu din il-mediċina.

Dan għaliex il-grapefruit iżomm ukoll l-enzima CYP3A4 milli taħdem kif suppost u jista' jikkawża li Lynkuet jibqa' għal tul ta' żmien itwal f'gismek. Dan jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji.

### **Tqala u treddigh**

Tihux din il-mediċina jekk inti tqila, jew jekk taħseb li tista' tkun tqila.

Jekk tista' toħroġ tqila, inti jew is-sieheb tiegħek għandkom tużaw metodu effettiv ta' kontroll tat-twelid biex tevitaw it-tqala waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina. Staqsi lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar metodu ta' kontroll tat-twelid għalik.

Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina, waqqafha u kellem lit-tabib tiegħek.

Jekk qed tredda' jew qed taħseb biex tredda', staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tiehu din il-mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Jekk thossok għajjena jew bi nġhas waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina oqghod attent hafna meta ssuq jew tuża magni.

### **Lynkuet fih sorbitol**

Din il-mediċina fiha 71 mg sorbitol f'kull kapsula. Sorbitol huwa sors ta' fructose. Sorbitol jista' jibdel kemm jaħdmu tajjeb mediċini orali ohra meta teħodhom fl-istess hin.

## **3. Kif għandek tiehu Lynkuet**

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għandek tieħu doża waħda (2 kapsuli) ta' din il-mediċina kuljum qabel l-irqad.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk

- qed tieħu din il-mediċina flimkien ma' mediċini oħra
- għandek problemi tal-kliewi

It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek ta' kuljum għal kapsula waħda biss kuljum qabel l-irqad.

Ibla' l-kapsula/i shiħa/shaħ ma' tazza ilma. Taqtax, tomghodx u tgħaffiġx il-kapsula/i minħabba l-formulazzjoni żejtnija tagħha/tagħhom.

#### **Jekk tieħu Lynkuet aktar milli suppost**

Jekk tieħu wisq Lynkuet, jista' jżid il-probabbiltà ta' effetti sekondarji jew li dawn ikunu aktar severi. Jekk hadt wisq minn din il-mediċina kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **Jekk tinsa tieħu Lynkuet**

Jekk insejt tieħu doża qabel l-irqad, hu d-doża li jmiss kif ippjanat l-għada. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu.

#### **Jekk tieqaf tieħu Lynkuet**

Tieqafx tieħu Lynkuet sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek biex tagħmel dan. Jekk trid tieqaf tieħu din il-mediċina qabel ma tispicċa t-trattament, kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

F'pazjenti b'sintomi vażomotorji moderati sa severi assoċjati mal-menopawża, kienu osservati l-effetti sekondarji li ġejjin:

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- uġiġħ addominali
- dijarea
- sturdament
- għeja
- uġiġħ ta' ras
- spażmi fil-muskoli
- raxx tal-ġilda
- nġhas

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- żieda fil-livelli ta' ċerti enzimi tal-fwied (ALT jew AST)
- żieda fis-sensittività tal-ġilda għax-xemx

F'pazjenti b'sintomi vażomotorji moderati sa severi kkawżati minn terapija endokrinarja aġġuvanti, kienu osservati l-effetti sekondarji li ġejjin:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- għeja

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- depressjoni, burdata depressiva
- dijarea
- żieda fil-livelli ta' ċerti enzimi tal-fwied (ALT)

- sturdament
- telf ta' xagħar
- spażmi fil-muskoli
- ngħas
- sensazzjoni li kollox qed idur bik

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- zieda fil-livelli ta' ċerti enzimi tal-fwied (AST)
- zieda fis-sensittività tal-ġilda għax-xemx

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Lynkuet**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq kull folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Lynkuet**

- Is-sustanza attiva hi elinzanetant. Kull kapsula ratba fiha 60 mg ta' elinzanetant.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma all-rac- $\alpha$ -tocopherol (E 307), caprylocaproyl macrogolglycerides, ġelatina, glycerol monocaprylocaprate, glycerol mono-oleate (E 471), iron oxide aħmar (E 172), iron oxide isfar (E 172), macrogol 400 (E 1521), trigliċeridi ta' katina medja, sorbitol likwidu parzjalment deidratat (E 420) - tahlita ta' glycerol (E 422), soluzzjoni ta' phosphatidyl choline 53% fi trigliċeridi ta' katina medja, polysorbate 80 (E 433), polyvinyl acetate phthalate, propylene glycol (E 1520), titanium dioxide (E 171).

Ara "Lynkuet fih sorbitol" fis-sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni.

Mtg

### **Kif jidher Lynkuet u l-kontenut tal-pakkett**

Il-kapsuli rotob (kapsuli) huma opaki, ħomor u tawwalin. Huma mmarkati b'"EZN60" stampat bl-abjad.

Huma disponibbli f'folji tal-PVC/PCTFE-Aluminium/PET/karta f'kaxxi tal-kartun ta' 24 jew 60 jew bħala pakkett multiplu b'180 (3 pakkatti ta' 60) kapsula ratba. Kull folja fiha 6 × 2 kapsuli bħala doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

**Manifattur**

Catalent Germany Eberbach GmbH  
Gammelsbacher Str. 2  
69412 Eberbach  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

**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

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.