

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynkuet 60 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 60 mg elinzanetant.

Hulpstof met bekend effect

Elke zachte capsule bevat 71 mg sorbitol (E 420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule (capsule)

Ondoorzichtig rood, langwerpig, met een lengte van ongeveer 24 mm en een diameter van 11 mm, met “EZN60” in witte opdruk.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lynkuet is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS):

- geassocieerd met de menopauze (zie rubriek 5.1)
- veroorzaakt door adjuvante endocriene therapie (AET) gerelateerd aan borstkanker (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosis is 120 mg (twee capsules van 60 mg) elinzanetant, in te nemen bij het slapengaan.

De voordelen van symptomatische behandeling moeten periodiek worden beoordeeld (bijv. tijdens routinematige zorg en/of nazorg voor kanker), aangezien de behoefte aan behandeling kan variëren per individu of in de loop van de tijd kan veranderen.

Gelijktijdige toediening met matige CYP3A4-remmers

De aanbevolen dagelijkse dosis bij gebruik met matige CYP3A4-remmers is 60 mg (één capsule van 60 mg) elinzanetant bij het slapengaan (zie rubriek 4.5). Na het stoppen van de behandeling met de matige CYP3A4-remmer (na 3 tot 5 halfwaardetijden van de remmer) moet elinzanetant worden gebruikt in de gebruikelijke dosis van 120 mg eenmaal daags.

Gemiste dosis

Indien een dosis wordt vergeten, dient de volgende dosis de volgende dag zoals gepland te worden ingenomen.

Patiënten mogen geen 2 doses op dezelfde dag innemen om een gemiste dosis in te halen.

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van elinzanetant bij vrouwen ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Voor deze populatie kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

Leverfunctiestoornis

Een dosisaanpassing is niet nodig voor patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) chronische leverfunctiestoornis.

Elinzanetant wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een matige (Child-Pugh-klasse B) of ernstige (Child-Pugh-klasse C) chronische leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

De aanbevolen dagelijkse dosis voor patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (eGFR minder dan 60 ml/min per 1,73 m²) is 60 mg (één capsule van 60 mg) elinzanetant bij het slapengaan (zie rubriek 5.2).

Een dosisaanpassing is niet nodig voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (eGFR 60 - 89 ml/min per 1,73 m²).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van elinzanetant bij pediatrische patiënten voor de indicaties matige tot ernstige VMS geassocieerd met de menopauze of veroorzaakt door AET.

Wijze van toediening

Lynkuet is voor oraal gebruik.

De capsules dienen eenmaal daags bij het slapengaan oraal te worden ingenomen.

De capsules dienen in hun geheel met water te worden doorgeslikt. De capsules mogen niet worden doorgesneden, gekauwd of fijn gemaakt, omdat ze een olieachtige oplossing bevatten.

De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2), maar mogen niet worden ingenomen met grapefruit (pompelmoes) of grapefruitsap (pompelmoessap) (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekende of vermoede zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Cytochroom P450-isovorm 3A4 (CYP3A4)-remmers kunnen de klaring van elinzanetant verminderen, wat leidt tot hogere blootstelling. Het gelijktijdige gebruik van elinzanetant met krachtige CYP3A4-remmers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Voor gelijktijdig gebruik van elinzanetant met matige CYP3A4-remmers dient de dosis gereduceerd te worden (zie rubriek 4.5).

Elinzanetant in combinatie met andere borstkankerbehandelingen

Het gebruik van elinzanetant is onderzocht in combinatie met AET bestaande uit aromataseremmers of tamoxifen, met of zonder GnRH-agonisten. Een beslissing om vrouwen met elinzanetant te behandelen die medicatie krijgen anders dan die onderzocht zijn in klinische onderzoeken, moet gebaseerd worden op een individuele baten- en risicoafweging.

Gelijktijdig gebruik van hormoonsubstitutie therapie (HST) met oestrogenen voor de behandeling van VMS, geassocieerd met de menopauze

Gelijktijdig gebruik van elinzanetant en HST met oestrogenen is niet onderzocht en daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen. Lokale vaginale preparaten kunnen worden gebruikt.

Hulpstof met bekend effect

Sorbitol

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op elinzanetant

Elinzanetant wordt gemetaboliseerd via CYP3A4 en is een substraat voor het P-glycoproteïne (P-gp) transporteiwit.

CYP3A4-remmers (stoffen die de blootstelling aan elinzanetant verhogen)

Gelijktijdige toediening van meerdere dagelijkse doses itraconazol (200 mg), een krachtige CYP3A4- en P-gp-remmer, en 120 mg elinzanetant resulteerde in een toename van ongeveer 3,3 keer de C_{max} en een toename tussen 4,6 tot 6,3 keer de oppervlakte onder de curve (AUC) van elinzanetant.

De fysiologisch gebaseerde farmacokinetische (PBPK-) modellering, na gelijktijdige toediening van 120 mg elinzanetant met de matige CYP3A4-remmer erytromycine, vertoonde een toename van 3 keer de AUC en een toename van 2 keer de C_{max} van elinzanetant. PBPK-modellering, na gelijktijdige toediening van 60 mg elinzanetant met de matige CYP3A4-remmer erytromycine, toonde een toename van 1,4 keer de AUC en geen toename van de C_{max} in vergelijking met 120 mg elinzanetant alleen. PBPK-modellering, na gelijktijdige toediening van 120 mg elinzanetant met de zwakke CYP3A4-remmer cimetidine, vertoonde een toename van 1,5 keer de AUC en een toename van 1,3 keer de C_{max} van elinzanetant.

Elinzanetant dient niet in combinatie met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. itraconazol, claritromycine, ritonavir, cobicistat of ribociclib) te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Het gelijktijdig gebruik van elinzanetant met grapefruit(sap) (pompelmoes(sap)) wordt afgeraden.

Bij gelijktijdig gebruik met matige CYP3A4-remmers (bijv. erytromycine, ciprofloxacin, fluconazol, verapamil) is de dagelijkse dosis 60 mg elinzanetant (zie rubriek 4.2).

Een dosisaanpassing is niet nodig voor zwakke CYP3A4-remmers.

Effecten van elinzanetant op andere geneesmiddelen

Elinzanetant is een zwakke remmer van CYP3A4. Gelijktijdige toediening van midazolam, een gevoelig CYP3A4-substraat, en meerdere dagelijkse doses van 120 mg elinzanetant leidde tot een 1,5-voudige verhoging van de C_{max} en een 1,8-voudige verhoging van de AUC van midazolam.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van elinzanetant met gevoelige CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte (bijv. ciclosporine, fentanyl of tacrolimus). De betreffende aanbeveling in de productinformatie van deze CYP3A4-substraten moet worden gevolgd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lynkuet is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Indien de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van Lynkuet, dient de behandeling te worden stopgezet.

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van elinzanetant bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling. Voor deze populatie worden niet-hormonale anticonceptiva aanbevolen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of elinzanetant (of metabolieten) in de moedermelk worden uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat elinzanetant (of metabolieten) in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Lynkuet moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van elinzanetant op de vruchtbaarheid bij de mens.

Tijdens het vruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwelijke ratten had elinzanetant geen effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Elinzanetant heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Somnolentie en vermoeidheid zijn mogelijke bijwerkingen van elinzanetant. Daarom moet aan vrouwen worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines als ze deze bijwerkingen ervaren gedurende de behandeling met elinzanetant (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 5\%$) met elinzanetant zijn:

- voor VMS geassocieerd met de menopauze: hoofdpijn (7,8%) en vermoeidheid (5,0%)
- voor VMS veroorzaakt door AET: vermoeidheid (14,2%), somnolentie (9,5%), diarree (7,1%), depressie (6,2%) en spierspasme (5,2%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Het veiligheidsprofiel van elinzanetant is gebaseerd op gegevens van vrouwen die ten minste 1 dosis van 120 mg elinzanetant kregen:

- 1.113 behandelde vrouwen met VMS geassocieerd met de menopauze in 3 fase III- (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) en 1 fase II- (SWITCH-1) klinische onderzoeken en
- 465 behandelde vrouwen met VMS veroorzaakt door AET in een afzonderlijk klinisch fase III-onderzoek (OASIS 4).

De bijwerkingen staan vermeld in tabel 1. Ze zijn geclassificeerd per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA.

Bijwerkingen zijn gegroepeerd volgens frequentie. Frequentiegroepen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	VMS geassocieerd met de menopauze	VMS veroorzaakt door AET
Psychische stoornissen	Vaak		Depressie Depressieve stemming
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid Hoofdpijn Somnolentie	Duizeligheid Somnolentie Vertigo
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn Diarree	Diarree
Lever- en galstelselaandoeningen	Vaak		Alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd*
	Soms	Alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd* Aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd*	Aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash	Alopecia
	Soms	Fotosensitiviteitsreacties*	Fotosensitiviteitsreacties*
Skeletspierstelsel- en bindweefselstelselaandoeningen	Vaak	Spierspasmen	Spierspasmen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak		Vermoeidheid
	Vaak	Vermoeidheid	

* zie “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Fotosensitiviteitsreacties

In de gepoolde veiligheidsgegevens tot 52 weken werden fotosensitiviteitsreacties gemeld bij 0,4% van de patiënten die werden behandeld met elinzanetant en bij 0,1% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

In OASIS 4 tot 52 weken werden fotosensitiviteitsreacties gemeld bij 0,9% van de patiënten die werden behandeld met elinzanetant en bij 0,6% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

ALAT en ASAT verhoogd

In de gepoolde veiligheidsgegevens tot 52 weken werd de term ALAT verhoogd gemeld bij 0,6% van de patiënten die werden behandeld met elinzanetant en bij 0,5% van de patiënten die werden behandeld met placebo. De term ASAT verhoogd werd gemeld bij 0,4% van de patiënten die werden behandeld met elinzanetant en bij 0,5% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

In OASIS 4 tot 52 weken werd de term ALAT verhoogd gemeld bij 1,1% van de patiënten die werden behandeld met elinzanetant en bij 0,6% van de patiënten die werden behandeld met placebo. De term ASAT verhoogd werd gemeld bij 0,6% van de patiënten die werden behandeld met elinzanetant en bij geen van de patiënten die werden behandeld met placebo.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken zijn enkelvoudige doses elinzanetant tot 600 mg getest bij gezonde vrijwilligers.

Bijwerkingen bij hogere doses waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden waargenomen bij de therapeutische dosis, maar kwamen enigszins vaker voor en met een matig hogere intensiteit. De veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere, eenmaal daagse doses tot 240 mg over een periode van 5 dagen waren vergelijkbaar met die van de aanbevolen dagelijkse dosis van 120 mg elinzanetant.

Bij overdosering dient de patiënt nauwlettend te worden gevolgd en dient ondersteunende behandeling te worden overwogen op basis van objectieve en subjectieve symptomen.

Er is geen specifiek antidotum voor Lynkuet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige gynaecologische middelen, overige gynaecologische middelen, ATC-code: G02CX07

Werkingsmechanisme

Elinzanetant is een niet-hormonale selectieve neurokinine 1 (NK-1)- en neurokinine 3 (NK-3)-receptorantagonist. Het blokkeert de signalering van NK-1- en NK-3-receptoren op de kisspeptine/neurokinine B/dynorfine (KNDy)-neuronen, waarvan wordt verondersteld dat het de neuronale activiteit normaliseert die betrokken is bij thermo- en slaapregulering.

Farmacodynamische effecten

Er is geen klinisch relevante verlenging van het QTc-interval waargenomen na enkelvoudige orale toediening van elinzanetant bij doses tot 5 maal de maximaal aanbevolen dosis.

Bij gezonde premenopauzale vrouwen die elinzanetant gedurende 21 dagen kregen, toonden de resultaten veranderingen in plasmaconcentraties van geslachtshormonen (d.w.z. dosisgerelateerde verminderingen van LH, oestradiol en progesteron) en verlenging van de menstruatiecyclus. Veranderingen in vrouwelijke geslachtshormonen die werden waargenomen komen overeen met de verwachte farmacologische effecten van elinzanetant op hypothalamische kisspeptine/neurokinine B/dynorfine neuron.

Bij postmenopauzale vrouwen werd bij behandeling met elinzanetant een voorbijgaande afname van de waarden van het luteïniserend hormoon (LH) gezien. Bij deze populatie werden geen significante veranderingen in de waarden van oestrogeen, follikelstimulerend hormoon (FSH) en testosteron waargenomen. Deze effecten zijn niet klinisch relevant.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van matige tot ernstige VMS geassocieerd met de menopauze (OASIS 1-3)

De werkzaamheid en veiligheid van elinzanetant voor de behandeling van matige tot ernstige VMS geassocieerd met de menopauze werden onderzocht in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase III-onderzoeken (OASIS 1, 2 en 3).

In OASIS 1 en 2 werden in totaal 796 postmenopauzale vrouwen in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar 120 mg elinzanetant of placebo eenmaal daags bij het slapengaan gedurende 12 weken, gevolgd door elinzanetant gedurende 14 weken, voor een behandeling van in totaal

26 weken. Vrouwen die ten minste 50 matige tot ernstige VMS, waaronder nachtelijke VMS, per week hadden, werden geïncludeerd in OASIS 1 en 2.

In OASIS 3 werden in totaal 628 postmenopauzale vrouwen in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar 120 mg elinzanetant of placebo eenmaal daags bij het slapengaan gedurende 52 weken. Voor inclusie was geen minimum aantal VMS vereist.

In de onderzoeken OASIS 1 en 2 waren de volgende demografische gegevens van patiënten gelijkmatig verdeeld tussen de behandelingsgroepen. De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 54,6 jaar (spreiding 40-65 jaar). De meeste vrouwen waren wit (80,4%), 17,1% was zwart of Afro-Amerikaans, 0,5% was Aziatisch en 8,5% had een Latijns-Amerikaanse etniciteit. De onderzoekspopulatie omvatte postmenopauzale vrouwen met spontane amenorroe gedurende ≥ 12 opeenvolgende maanden (62,1%), spontane amenorroe/hysterectomie gedurende ≥ 6 maanden met FSH > 40 I.E./l (29,4%), of uni-/bilaterale oöforectomie (20,6%). 31,4% had eerder hormoonsubstitutie therapie (HST) gebruikt.

De primaire werkzaamheidseindpunten in OASIS 1 en 2 waren de gemiddelde verandering in frequentie van matige tot ernstige VMS van baseline tot week 4 en 12, met inbegrip van VMS tijdens de dag en nacht, gemeten met behulp van het dagboek voor opvliegers (*Hot Flash Daily Diary*, HFDD).

In OASIS 1 en 2 lieten de vrouwen die elinzanetant kregen een statistisch significante afname zien van de frequentie van matige tot ernstige VMS van baseline tot week 4 en 12 in vergelijking met placebo. De resultaten voor de verandering in gemiddelde frequentie van matige tot ernstige VMS per 24 uur van OASIS 1 en 2 worden weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Gemiddelde verandering in frequentie van matige tot ernstige VMS van baseline tot week 4 en 12 (OASIS 1 en 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Gepoolde onderzoeken (OASIS 1 en 2)	
Parameter	Elinzanetant 120 mg (N=199)	Placebo (N=197)	Elinzanetant 120 mg (N=200)	Placebo (N=200)	Elinzanetant 120 mg (N=399)	Placebo (N=397)
Per 24 uur						
Baseline						
gemiddelde (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)
Verandering van baseline tot week 4						
LS-gemiddelde (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-gemiddelde verschil t.o.v. placebo (SE)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
95%-BI	-4,47; -2,10		-4,40; -1,68		-4,06; -2,16	
p-waarde ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Verandering van baseline tot week 12						
LS-gemiddelde (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-gemiddelde verschil t.o.v. placebo (SE)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
95%-BI	-4,81; -1,63		-4,60; -1,88		-4,26; -2,13	
p-waarde ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	

^a eenzijdige p-waarde ($\alpha = 0,025$)

^b nominale p-waarde

BI: betrouwbaarheidsinterval; LS-gemiddelde: kleinste-kwadratengemiddelde (*Least Squares Mean*), geschat op basis van een gemengd model voor herhaalde-metingen-covariantieanalyse;

SD: standaarddeviatie; SE (*Standard Error*): standaardfout

In OASIS 1 en 2 lieten de vrouwen die elinzanetant kregen statistisch significante resultaten zien in vergelijking met placebo voor de belangrijkste secundaire eindpunten:

- afname van frequentie van matige tot ernstige VMS van baseline tot week 1
- afname van ernst van matige tot ernstige VMS van baseline tot week 4 en 12
- verbetering van de totale T-score volgens PROMIS SD SF 8b (slaapstoornissen) van baseline tot week 12
- verbetering van de totale MENQOL-score (menopauze gerelateerde kwaliteit van leven) van baseline tot week 12.

De resultaten van OASIS 1 en 2 worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Belangrijkste secundaire eindpunten (OASIS 1 en 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Gepoolde onderzoeken (OASIS 1 en 2)	
Parameter	Elinzanetant 120 mg (N=199)	Placebo (N=197)	Elinzanetant 120 mg (N=200)	Placebo (N=200)	Elinzanetant 120 mg (N=399)	Placebo (N=397)
Per 24 uur						
Frequentie van VMS – baseline						
gemiddelde (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)
Frequentie van VMS – verandering van baseline tot week 1						
LS-gemiddelde	-5,13 (0,33)	-2,68	-4,93 (0,39)	-3,28	-5,01 (0,26)	-2,98

(SE)		(0,33)		(0,39)		(0,26)
LS-gemiddelde verschil t.o.v. placebo (SE)	-2,45 (0,46)		-1,66 (0,55)		-2,03 (0,37)	
95%-BI	-3,36; -1,55		-2,73; -0,58		-2,75; -1,31	
p-waarde ^a	< 0,0001		0,0013		< 0,0001 ^b	
Ernst van VMS - baseline						
gemiddelde (SD) ^c	2,56 (0,22)	2,53 (0,23)	2,53 (0,24)	2,54 (0,24)	2,54 (0,23)	2,53 (0,24)
Ernst van VMS - verandering van baseline tot week 4						
LS-gemiddelde (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-gemiddelde verschil t.o.v. placebo (SE)	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,07)		-0,32 (0,05)	
95%-BI	-0,51; -0,26		-0,39; -0,11		-0,41; -0,22	
p-waarde ^a	< 0,0001		0,0002		< 0,0001 ^b	
Ernst van VMS - verandering van baseline tot week 12						
LS-gemiddelde (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-gemiddelde verschil t.o.v. placebo (SE)	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,06)	
95%-BI	-0,64; -0,31		-0,56; -0,20		-0,55; -0,30	
p-waarde ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Per 7 dagen						
Totale T-score volgens PROMIS SD SF 8b - baseline						
gemiddelde (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)
Totale T-score volgens PROMIS SD SF 8b - verandering van baseline tot week 12						
LS-gemiddelde (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-gemiddelde verschil t.o.v. placebo (SE)	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
95%-BI	-7,18; -3,98		-5,77; -2,86		-6,02; -3,85	
p-waarde ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Totale MENQOL-score - baseline						
gemiddelde (SD)	4,56 (1,27)	4,49 (1,31)	4,48 (1,14)	4,49 (1,17)	4,52 (1,20)	4,49 (1,24)
Totale MENQOL-score - verandering van baseline tot week 12						
LS-gemiddelde (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-gemiddelde verschil t.o.v. placebo (SE)	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
95%-BI	-0,64; -0,20		-0,53; -0,07		-0,52; -0,20	
p-waarde ^a	< 0,0001		0,0059		< 0,0001 ^b	

^a eenzijdige p-waarde ($\alpha = 0,025$)

^b nominale p-waarde

^c gemeld in de schaal 1 (licht) tot 3 (ernstig); gegevens van post-hoc analyse gebaseerd op matige tot ernstige VMS

BI: betrouwbaarheidsinterval; LS-gemiddelde: kleinste-kwadratengemiddelde (*Least Squares Mean*), geschat op basis van een gemengd model voor herhaalde-metingen-covariantieanalyse; MENQOL (*Menopause-specific Quality of Life*): kwaliteit van leven specifiek voor de menopauze;

PROMIS SD SF 8b (*Patient Reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b*): informatiesysteem met door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten, slaapstoornis, beknopt formulier 8b; SD: standaarddeviatie; SE (*Standard Error*): standaardfout

Behandeling van matige tot ernstige VMS veroorzaakt door adjuvante endocriene therapie (OASIS 4)

De werkzaamheid en veiligheid van elinzanetant voor de behandeling van matige tot ernstige VMS veroorzaakt door adjuvante endocriene therapie werden onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenter fase III-onderzoek (OASIS 4) bij vrouwen met hormoonreceptorpositieve borstkanker of vrouwen die een hoog risico hadden op de ontwikkeling ervan. In totaal werden 474 vrouwen in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar 120 mg elinzanetant of naar placebo eenmaal daags bij het slapengaan gedurende 12 weken, gevolgd door elinzanetant gedurende 40 weken, voor een behandeling van in totaal maximaal 52 weken. Van deze vrouwen hadden 473 vrouwen een voorgeschiedenis van borstkanker en had 1 vrouw een hoog risico op het ontwikkelen van borstkanker. Vrouwen die ten minste 35 matige tot ernstige VMS, waaronder nachtelijke VMS, per week hadden, werden geïnccludeerd in OASIS 4. Alle vrouwen kregen gelijktijdig adjuvante endocriene therapie met tamoxifen (55,4%) of aromataseremmers (44,6% bijv. anastrozol) toegediend, zowel met als zonder het gebruik van GnRH analogen.

In het algemeen waren de demografische gegevens van de patiënten gelijkmatig verdeeld tussen de behandelingsgroepen. De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 51 jaar (spreiding 28-70 jaar), van wie 18 vrouwen (3,8%) 65 jaar of ouder waren. De meeste vrouwen waren wit (88,2%), 1,5% was zwart of Afro-Amerikaans, 0,4% was Aziatisch en 2,5% had Latijns-Amerikaanse etniciteit. De onderzoekspopulatie omvatte vrouwen die eerdere hysterectomie (12,4%) of eerdere uni/bilaterale oöforectomie (12,2%) hadden ondergaan.

Van de 474 vrouwen werden er 321 (67,7%) geclassificeerd als vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen en 153 (32,3%) als vrouwen die wel kinderen kunnen krijgen. Vrouwen die geclassificeerd waren als vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moesten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken.

De primaire werkzaamheidseindpunten waren de gemiddelde verandering in frequentie van matige tot ernstige VMS van baseline tot week 4 en 12, met inbegrip van VMS tijdens de dag en nacht, gemeten met behulp van HFDD.

In OASIS 4 lieten de vrouwen die elinzanetant kregen een statistisch significante afname zien van de frequentie van matige tot ernstige VMS van baseline tot week 4 en 12 in vergelijking met placebo, met een stabiel effect tot week 50. De resultaten voor de verandering in gemiddelde frequentie van matige tot ernstige VMS per 24 uur van OASIS 4 worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gemiddelde verandering in frequentie van matige tot ernstige VMS van baseline tot week 4 en 12 (OASIS 4)

	OASIS 4	
Parameter	Elinzanetant 120 mg (N=316)	Placebo (N=158)
Per 24 uur		
Baseline		
gemiddelde (SD)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Verandering van baseline tot week 4		
LS-gemiddelde (SE)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
LS-gemiddelde verschil t.o.v. placebo (SE)	-3,48 (0,44)	
95%-BI	-4,35; -2,61	
p-waarde ^a	< 0,0001	
Verandering van baseline tot week 12		
LS-gemiddelde (SE)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
LS-gemiddelde verschil t.o.v. placebo (SE)	-3,38 (0,43)	
95%-BI	-4,21; -2,54	
p-waarde ^a	< 0,0001	

^a eenzijdige p-waarde ($\alpha = 0,025$)

BI: betrouwbaarheidsinterval; LS-gemiddelde: kleinste-kwadratengemiddelde (*Least Squares Mean*), geschat op basis van een gemengd model voor herhaalde-metingen-covariantieanalyse; SD: standaarddeviatie; SE (*Standard Error*): standaardfout

In OASIS 4 lieten de vrouwen die elinzanetant kregen statistisch significant betere resultaten zien in vergelijking met placebo voor de belangrijkste secundaire eindpunten:

- verbetering van de totale T-score volgens PROMIS SD SF 8b (slaapstoornissen) van baseline tot week 12
- verbetering van de totale MENQOL-score (menopauze-gerelateerde kwaliteit van leven) van baseline tot week 12.

De respectievelijke resultaten van OASIS 4 kwamen overeen met de resultaten van de patiënten met matige tot ernstige VMS geassocieerd met de menopauze (OASIS 1 en 2). De resultaten van de belangrijkste secundaire eindpunten van OASIS 4 worden weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Belangrijkste secundaire eindpunten (OASIS 4)

Parameter	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (N=316)	Placebo (N=158)
Per 7 dagen		
Totale T-score volgens PROMIS SD SF 8b - baseline		
gemiddelde (SD)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
Totale T-score volgens PROMIS SD SF 8b - verandering van baseline tot week 12		
LS-gemiddelde (SE)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
LS-gemiddelde verschil t.o.v. placebo (SE)	-6,12 (0,70)	
95%-BI	-7,49; -4,75	
p-waarde ^a	< 0,0001	
Totale MENQOL-score - baseline		
gemiddelde (SD)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
Totale MENQOL-score - verandering van baseline tot week 12		
LS-gemiddelde (SE)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
LS-gemiddelde verschil t.o.v. placebo (SE)	-0,68 (0,10)	
95%-BI	-0,88; -0,48	
p-waarde ^a	< 0,0001	

^a eenzijdige p-waarde ($\alpha = 0,025$)

BI: betrouwbaarheidsinterval; MENQOL (*Menopause-specific Quality of Life*): kwaliteit van leven specifiek voor de menopauze; PROMIS SD SF 8b (*Patient Reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b*): informatiesysteem met door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten, slaapstoornis, beknopt formulier 8b; SD: standaarddeviatie; SE (*Standard Error*): standaardfout

Veiligheid voor het endometrium

De veiligheid van elinzanetant voor het endometrium werd voornamelijk beoordeeld in het OASIS 3 klinisch onderzoek aan de hand van transvaginale echo's en 142 endometriumbipten verzameld na een behandeling met elinzanetant van 52 weken. Uit transvaginale echo's bleek geen toegenomen endometriumdikte. Er waren geen gevallen van endometriumhyperplasie of maligniteit op basis van biopsieën van het endometrium.

Borstveiligheid

In het OASIS 4 klinisch onderzoek was het gerapporteerde recidiepercentage van borstkanker 0,4% bij patiënten die tamoxifen gebruikten en 1,9% bij patiënten die aromatase-inhibitoren gebruikten, vergeleken met respectievelijk 3,4% en 2,1% in de gepubliceerde literatuur.

Botveiligheid

De veiligheid van elinzanetant voor de botten werd beoordeeld bij 343/628 vrouwen in het OASIS 3 klinisch onderzoek aan de hand van metingen van de botmineraaldichtheid (BMD). Na een behandeling van 52 weken was de waargenomen gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de baseline voor BMD met elinzanetant vergelijkbaar met die van placebo en was deze binnen de te verwachten leeftijdsgelateerde veranderingen per jaar.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lynkuet in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van matige tot ernstige VMS geassocieerd met de menopauze of veroorzaakt door adjuvante endocriene therapie gerelateerd aan borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Elinzanetant zachte gelatine capsules laten een dosis proportionele stijging in C_{max} zien binnen het doseringsbereik van 25 mg tot 600 mg. Voor de AUC geldt dat deze dosis-proportioneel toeneemt binnen het doseringsbereik van 25 mg tot 120 mg en dat de dosis meer dan dosis-proportioneel stijgt binnen het doseringsbereik van 160 mg tot 600 mg.

Na dagelijkse toediening werden de *steady-state* plasmaconcentraties van elinzanetant na 5-7 dagen bereikt, met een < 2 -voudige accumulatie.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van elinzanetant is 52%.

Het toedienen van 120 mg elinzanetant met voedsel vermindert de C_{max} met 60-70% en de $AUC_{(0-24)}$ met 20-40%, maar er werd geen effect op de AUC waargenomen. De t_{max} verschoof van 1-1,5 uur onder nuchtere omstandigheden naar 3-4 uur onder gevoede omstandigheden. Er wordt niet verwacht dat het voedsleffect klinisch relevant is voor de werkzaamheid. Lynkuet kan met of zonder voedsel worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Distributie

De plasma-eiwitbinding van elinzanetant is hoog ($>99\%$) en wordt beïnvloed door circadiaanse schommelingen. De bloed/plasma ratio is tussen 0,6 en 0,7. Het gemiddelde distributievolume na intraveneuze toediening bij *steady-state* (V_{ss}) van elinzanetant is 137 l, wat wijst op uitgebreide extravasculaire distributie. De aanwezigheid van elinzanetant in de hersenen van de mens werd aangetoond in klinische positronemissietomografische (PET) onderzoeken.

Biotransformatie

Elinzanetant wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 tot 3 actieve metabolieten (M30/34 [13,7%], M27 [7,6%], M18/21 [4,9%]). Elinzanetant wordt in geringe mate ook gemetaboliseerd door CYP3A5 en UGT's. In vergelijking met elinzanetant hebben de werkzame metabolieten een vergelijkbare potentie voor de humane NK1- en NK3-receptoren, en ze dragen voor $<50\%$ bij aan het farmacologische effect. De verhouding van deze metabolieten tot de moederverbinding in plasma is ongeveer 0,39.

Eliminatie

Elinzanetant wordt voornamelijk geëlimineerd door metabolisme.

De klaring van elinzanetant na een enkelvoudige intraveneuze dosis is 8,77 l/uur.

Na orale toediening van elinzanetant werd ongeveer 90% van de dosis uitgescheiden met feces (voornamelijk als metabolieten) en minder dan 1% met urine. De halfwaardetijd van elinzanetant is ongeveer 45 uur bij vrouwen met VMS na meerdere doses en 11,2 tot 33,8 uur bij gezonde vrijwilligers na een enkele dosis.

Transporter

In vitro is elinzanetant een substraat voor het transporteiwit P-glycoproteïne (P-gp). Vanwege de hoge membraanpermeabiliteit van elinzanetant en omdat de belangrijkste eliminatie via metabolisme plaatsvindt, wordt er geen klinisch relevante interactie met P-gp remmers en inductoren verwacht.

Leverfunctiestoornis

Na toediening van meervoudige doses van 120 mg elinzanetant aan patiënten met Child-Pugh-klasse A (lichte) chronische leverfunctiestoornis in een klinisch farmacokinetisch onderzoek steeg de gemiddelde $C_{\max}$ van elinzanetant met een factor 1,2 en steeg de $AUC_{(0-24)}$ met een factor 1,5 in vergelijking met gezonde vrijwilligers met een normale leverfunctie. Bij patiënten met Child-Pugh-klasse B (matige) chronische leverfunctiestoornis stegen de gemiddelde $C_{\max}$ en de $AUC_{(0-24)}$ van elinzanetant met een factor 2,3.

Elinzanetant is niet onderzocht bij patiënten met Child-Pugh-klasse C (ernstige) chronische leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Na toediening van een enkelvoudige dosis van 120 mg elinzanetant aan patiënten met een matige nierfunctiestoornis (eGFR 30-59 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$) in een klinisch farmacokinetisch onderzoek steeg de gemiddelde $C_{\max, \text{ongebonden}}$ van elinzanetant met een factor 2,3 en steeg de $AUC_{\text{ongebonden}}$ met een factor 2,2. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR minder dan 30 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$) stegen de gemiddelde $C_{\max, \text{ongebonden}}$ en de $AUC_{\text{ongebonden}}$ van elinzanetant met een factor 1,9.

Elinzanetant is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen (eGFR < 15 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$).

Effecten van leeftijd, ras en lichaamsgewicht

Er zijn geen klinisch relevante effecten van leeftijd (22 tot 75 jaar), ras (wit, zwart of Afro-Amerikaans, Aziatisch) en lichaamsgewicht (45 tot 129 kg) op de farmacokinetische eigenschappen van elinzanetant.

Remmings- en inductiepotentie van enzymen en transporters

In vitro studies gaven aan dat elinzanetant bij maximale intestinale concentraties een remmer is van CYP3A4 en van de transporters P-glycoproteïne (P-gp) en BCRP. Bij maximale concentraties in de poortader is elinzanetant een remmer van OATP1B1 en 1B3. Bij maximale systemische concentraties is elinzanetant een directe en tijdsafhankelijke remmer van CYP3A4 en een remmer van de transporters P-gp, BCRP, OATP1B3 en MATE1. Elinzanetant is bij klinisch relevante concentraties geen inducer via AhR, CAR of PXR.

Klinische studies hebben het remmingspotentieel van elinzanetant op CYP3A4 onderzocht (bij zowel eenmalige als herhaalde doses elinzanetant) en op de transporters P-gp (dabigatranetexilaat) en BCRP, OATP1B1 en 1B3 (rosuvastatine). Elinzanetant is een zwakke remmer van CYP3A4 met midazolam als indexsubstraat ($C_{\max}$ nam toe met een factor 1,1 tot 1,5 en AUC nam toe met een factor 1,4 tot 1,8). Elinzanetant had geen invloed op de farmacokinetiek van dabigatranetexilaat, dat als referentiesubstraat voor P-gp werd gebruikt. Elinzanetant verhoogde de farmacokinetiek van rosuvastatine (substraat van BCRP, OATP1B1 en 1B3) met een factor 1,2 tot 1,3.

Er is geen specifieke klinische DDI-studie uitgevoerd voor MATE1, maar in een klinische studie met supratherapeutische doseringen van 600 mg werd geen effect op de creatinineklaring waargenomen. Dit suggereert dat het waargenomen *in vitro* interactiepotentieel klinisch niet relevant is.

In het OASIS 4 klinisch onderzoek werden beperkte bloedmonsters verzameld en werden de concentraties van tamoxifen en zijn metabolieten (N-desmethyltamoxifen, 4-hydroxytamoxifen en endoxifen) onderzocht. Er werd geen effect op de steady-state plasmaconcentraties van tamoxifen en zijn metabolieten waargenomen bij gelijktijdige toediening met elinzanetant.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, fototoxiciteit, genotoxiciteit en potentieel tot misbruik.

Systemische toxiciteit

Toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde toediening zijn uitgevoerd met ratten en cynomolgus-ape. De dagelijkse toediening van elinzanetant aan vrouwelijke ratten gedurende 4 weken veroorzaakte, bij doses die 40 keer de $AUC_{(0-24)}$ geven in vergelijking met de therapeutische dosis voor de mens, mucificatie van het epitheel van de vagina, baarmoederatrofie en persisterende corpora lutea.

In één 13 weken durend onderzoek bij ratten met dagelijkse toediening van elinzanetant tweemaal daags veroorzaakte, bij doses die resulteerde in 4 keer (mannetjes) of 7 keer (vrouwtjes) de $AUC_{(0-24)}$ in vergelijking met de therapeutische dosis voor de mens, onvrijwillige spiercontracties vanaf dag 24 bij 10/88 dieren, die later ook convulsies hadden vanaf dag 34. In hetzelfde onderzoek veroorzaakte dagelijkse toediening van elinzanetant, bij doses die gelijk zijn aan of groter dan 16 keer de $AUC_{(0-24)}$ in vergelijking met de therapeutische dosis voor de mens, degeneratie en necrose van de skeletspieren. Convulsies zijn eveneens waargenomen in een 2 jaar durend onderzoek bij ratten bij doses die gelijk zijn aan of groter dan 20 keer de $AUC_{(0-24)}$ in vergelijking met de therapeutische dosis voor de mens.

Bij cynomolgus-ape toonde de dagelijkse toediening van elinzanetant gedurende 39 weken met tweemaal daagse dosering in doses van 60 mg/kg per dag of meer een verminderde cyclische ovariële activiteit. In hetzelfde onderzoek veroorzaakte de toediening van elinzanetant in doses van 80 mg/kg per dag diarree. Ondanks de 1,8 keer hogere systemische blootstelling is diarree niet waargenomen bij de lagere dosis van 60 mg/kg per dag.

Embryotoxiciteit/teratogeniciteit/reproductietoxiciteit

In de onderzoeken naar embryo-foetale ontwikkeling met elinzanetant bij ratten en konijnen waren er geen aanwijzingen voor embryo-foetale toxiciteit bij doses die een blootstelling geven van respectievelijk 16 keer en 1 keer de $AUC_{(0-24)}$ in vergelijking met de therapeutische dosis voor de mens.

In het onderzoek naar de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij vrouwelijke ratten is een toegenomen percentage embryooverlies voor en na innesteling waargenomen, wat leidde tot een verminderde worpgrootte, en werd een lager lichaamsgewicht van de foetus waargenomen bij doses die 16 keer de $AUC_{(0-24)}$ waren in vergelijking met de therapeutische dosis voor de mens. Deze effecten zijn niet waargenomen na toediening die resulteerde in 4 keer de $AUC_{(0-24)}$ bij therapeutische dosis voor de mens.

In de onderzoeken naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten toonden F_0 vrouwelijke ratten verlies na innesteling, toename van de duur van de dracht, vertraagde geboorte en dystocie evenals een lager gewicht van de jongen met doses die resulteerden tot 23 keer de $AUC_{(0-24)}$ in vergelijking met de therapeutische dosis voor de mens (veiligheidsmarge 6,7 keer hoger bij de NOAEL). Een toename van het totale verlies van de jongen en een overeenkomstige afname van de levensvatbaarheid van de jongen op postnatale dag 5 werd waargenomen binnen het bereik van de therapeutische blootstelling aan de mens.

Na toediening van radioactief gemerkt elinzanetant aan lacterende ratten werd ongeveer 6% van de dosis elinzanetant uitgescheiden in de moedermelk.

Bij ratten werd een vermindering van de melkproductie bij de moederdieren gezien bij klinisch relevante doses.

Carcinogeniciteit

In een 2 jaar durend onderzoek naar carcinogeniciteit met elinzanetant bij ratten werd een toename van neoplasmata van de baarmoeder en lymfomen gemeld. De bevindingen werden waargenomen met een dosis die overeenkomt met ten minste 29 keer de totale $AUC_{(0-24)}$ in vergelijking met de therapeutische dosis voor de mens en worden daarom niet als klinisch relevant beschouwd. Deze effecten zijn niet waargenomen met een dosis die overeenkomt met 7 keer de totale $AUC_{(0-24)}$ in vergelijking met de therapeutische dosis voor de mens. De toegenomen incidentie van neoplasmata van de baarmoeder bij oudere ratten die reproductieve senescentie ondergaan met een aanzienlijke lichaamsgewichtreductie, lijkt op de effecten die zijn waargenomen in onderzoeken met een dieetbeperking bij ratten en bij chronische, geneesmiddelgeïnduceerde hypoprolactinemie, een rat-specifiek werkingsmechanisme dat niet relevant is voor mensen.

In het 26 weken durend onderzoek naar carcinogeniciteit met elinzanetant bij transgene muizen zijn geen geneesmiddelgerelateerde neoplasmata waargenomen tot de hoogste dosis die overeenkomt met 3 keer (mannetjes) of 2 keer (vrouwtjes) de $AUC_{(0-24)}$ in vergelijking tot de therapeutische dosis voor de mens.

Environmental risk assessment (ERA)

Uit milieu-impact-onderzoeken is gebleken dat elinzanetant een risico kan vormen voor het aquatische milieu (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

All-rac- α -tocoferol (E 307)
Caprylocaproylmacrogolglyceriden
Glycerolmonocaprylocapraat
Glycerolmono-oleaat (E 471)
Polysorbaat 80 (E 433)

Omhuulsel van de capsule

Gelatine
Mengsel van vloeibaar, gedeeltelijk gedehydrateerd sorbitol (E 420) - glycerol (E 422)
IJzeroxide rood (E 172)
IJzeroxide geel (E 172)
Middellangeketentriglyceriden
Fosfatidylcholineoplossing 53% in middellangeketentriglyceriden
Titaandioxide (E 171)

Drukinkt

Macrogol 400 (E 1521)
Polyvinylacetaatftalaat
Propyleenglycol (E 1520)
Titaandioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaar in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van PVC/PCTFE-aluminium/PET/papier met 12 zachte capsules (6 × 2 capsules als eenheidsdosis).

Elke verpakking bevat 24 of 60 zachte capsules.

Elke meervoudige verpakking bevat 180 (3 verpakkingen met 60) zachte capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1991/001 - Lynkuet 60 mg - 24 zachte capsules
EU/1/25/1991/002 - Lynkuet 60 mg - 60 zachte capsules
EU/1/25/1991/003 - Lynkuet 60 mg - 180 zachte capsules

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS - MEERVOUDIGE VERPAKKING (MET BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lynkuet 60 mg zachte capsules
elinzanetant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 60 mg elinzanetant.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sorbitol. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Zachte capsule (capsule)

Meervoudige verpakking: 180 (3 verpakkingen met 60) zachte capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
De capsules niet doorsnijden, kauwen of fijnmaken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1991/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lynkuet

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS – TUSSENVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lynkuet 60 mg zachte capsules
elinzanetant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 60 mg elinzanetant.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sorbitol. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Zachte capsule (capsule)

Onderdeel van een verpakking voor 3 maanden, bevat 60 zachte capsules. Niet bestemd voor afzonderlijke verkoop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
De capsules niet doorsnijden, kauwen of fijnmaken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1991/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lynkuet

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS (MET BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lynkuet 60 mg zachte capsules
elinzanetant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 60 mg elinzanetant.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sorbitol. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Zachte capsule (capsule)

24 zachte capsules

60 zachte capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
De capsules niet doorsnijden, kauwen of fijnmaken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lynkuet

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING EENHEIDSDOSIS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynkuet 60 mg capsules
elinzanetant

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lynkuet 60 mg zachte capsules elinzanetant

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lynkuet en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lynkuet en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Lynkuet bevat de werkzame stof elinzanetant. Het is een geneesmiddel zonder hormonen.

Het wordt gebruikt voor de behandeling van **matige tot ernstige opvliegers of nachtzweeten (vasomotorische klachten)**:

- die voorkomen bij de overgang (menopauze)
- die worden veroorzaakt door anti-hormonale therapie (adjuvante endocriene therapie) tegen borstkanker.

Dit zijn anti-hormonale geneesmiddelen (bijvoorbeeld tamoxifen of anastrozol), die zorgen dat de kanker niet terugkeert na behandeling tegen kanker.

Vasomotorische klachten zijn een plotseling gevoel van warmte of intense hitte, vooral in het gezicht, de hals en op de borst, en zweten gedurende de dag of de nacht. Het wordt ook wel opvliegers of nachtzweeten genoemd.

Hoe werkt dit middel?

De werkzame stof in Lynkuet is elinzanetant. Het blokkeert de activiteit van sommige zenuwcellen in de hersenen. Deze zenuwcellen worden kisspeptine/neurokinine B/dynorfine-zenuwcellen genoemd. Ze helpen bij het regelen van de lichaamstemperatuur en de slaap. Door deze zenuwcellen te blokkeren, helpt Lynkuet om opvliegers en nachtzweeten te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger of denkt dat u zwanger bent.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Lynkuet gebruikt, als

- u bepaalde geneesmiddelen gebruikt waardoor het CYP3A4-leverenzym niet goed werkt. Deze geneesmiddelen kunnen ervoor zorgen dat Lynkuet langer in uw lichaam blijft. Daardoor kan het risico op bijwerkingen groter zijn. Voorbeelden zijn geneesmiddelen voor de behandeling van infecties (zoals itraconazol, claritromycine, ritonavir, cobicistat) of voor de behandeling van borstkanker (zoals ribociclib).
- u hormoonvervangende therapie met oestrogenen gebruikt (geneesmiddelen die worden gebruikt om klachten van een tekort aan oestrogeen te behandelen).

Twijfelt u of u die geneesmiddelen gebruikt? Neem dan contact op met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Lynkuet nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt voor geneesmiddelen die u met of zonder voorschrift (recept) kunt krijgen. Het geldt ook voor vrij verkrijgbare geneesmiddelen zoals vitamines, voedingssupplementen of kruidenmiddelen.

Sommige geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de werking van Lynkuet. Of Lynkuet kan invloed hebben op de werking van deze geneesmiddelen. Het gaat onder andere om geneesmiddelen voor:

- de behandeling van schimmelinfecties of bacteriële infecties (zoals itraconazol, claritromycine, erytromycine, ciprofloxacin, fluconazol)
- de behandeling van hiv-infecties (zoals ritonavir, cobicistat)
- de behandeling van borstkanker (zoals ribociclib)
- de behandeling van hoge bloeddruk, pijn op de borst en snelle hartslag (zoals verapamil)
- het voorkomen van afstoting van een orgaan na een transplantatie (zoals ciclosporine, tacrolimus)
- de behandeling van langdurige pijn (zoals fentanyl)

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Eet geen grapefruit (pompelmoes) en drink geen grapefruitsap (pompelmoessap) zolang u dit geneesmiddel gebruikt. Grapefruit (pompelmoes) zorgt er voor dat het CYP3A4-enzym niet goed werkt. Daardoor kan het zijn dat Lynkuet langer in uw lichaam blijft. Hierdoor kan het risico op bijwerkingen groter zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Dan mag u dit geneesmiddel niet gebruiken.

Kunt u zwanger worden? Dan moet u of uw partner zolang u dit geneesmiddel gebruikt een goed werkend middel gebruiken dat ervoor zorgt dat u niet zwanger wordt (anticonceptiemiddel). Vraag uw arts wat het beste anticonceptiemiddel is voor u.

Bent u zwanger geworden terwijl u dit geneesmiddel gebruikt? Stop dan het gebruik ervan en neem contact op met uw arts.

Geeft u borstvoeding of wilt u borstvoeding geven? Vraag dan advies aan uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Voelt u zich moe of slaperig terwijl u dit geneesmiddel gebruikt? Dan moet u extra voorzichtig zijn wanneer u rijdt of machines gebruikt.

Lynkuet bevat sorbitol

Dit middel bevat 71 mg sorbitol in iedere capsule. Sorbitol is een bron van fructose. Sorbitol kan invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen als u deze tegelijkertijd inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U moet 1 dosis (2 capsules) van dit geneesmiddel elke dag bij het slapengaan innemen.

Neem contact op met uw arts als

- u dit middel samen met andere geneesmiddelen inneemt
- u nierproblemen heeft

Het kan zijn dat uw arts uw dagelijkse dosis verlaagt tot 1 capsule per dag, in te nemen bij het slapengaan.

Slik de capsule(s) in zijn (hun) geheel door met een glas water. U mag de capsule(s) niet doorsnijden, kauwen of fijnmaken. De capsule bevat namelijk een olieachtige oplossing.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel van dit middel ingenomen? Dan is de kans op bijwerkingen groter of kunnen bijwerkingen ernstiger zijn. Neem contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Bent u vergeten een dosis in te nemen bij het slapengaan? Neem dan de volgende dag zoals gepland de volgende dosis in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit middel, behalve als dit van uw arts moet. Wilt u stoppen met het innemen van dit middel voordat u de behandeling heeft afgemaakt? Bespreek dit dan eerst met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bij patiënten met matige tot ernstige opvliegers of nachtzweeten (vasomotorische klachten) die voorkomen bij de overgang, zijn de volgende bijwerkingen gezien:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- buikpijn
- diarree
- duizelig zijn
- moe zijn
- hoofdpijn
- spierkrampen
- huiduitslag

- slaperig zijn

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- meer van sommige leverenzymen (ALAT of ASAT)
- de huid is gevoeliger voor de zon

Bij patiënten met matige tot ernstige opvliegers of nachtzweeten (vasomotorische klachten) veroorzaakt door anti-hormoontherapie (adjuvante endocriene therapie), zijn de volgende bijwerkingen gezien:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- moe zijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- depressie, depressieve stemming
- diarree
- meer van sommige leverenzymen (ALAT)
- duizelig zijn
- haaruitval
- spierkrampen
- slaperig zijn
- draaierig gevoel

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- meer van sommige leverenzymen (ASAT)
- de huid is gevoeliger voor de zon

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).^{*} Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaar in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op elke blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welk stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is elinzanetant. Elke zachte capsule bevat 60 mg elinzanetant.
- De andere stoffen in dit middel zijn all-rac- α -tocopherol (E 307), caprylocaproylmacrogolglyceriden, gelatine, glycerolmonocaprylocapraat, glycerolmono-oleaat (E 471), rood ijzeroxide (E 172), geel ijzeroxide (E 172), macrogol 400 (E 1521), middellangeketentriglyceriden, mengsel van gedeeltelijk gedehydrateerd vloeibaar sorbitol (E 420) - glycerol (E 422), fosfatidylcholineoplossing 53% in middellangeketentriglyceriden, polysorbaat 80 (E 433), polyvinylacetaatftalaat, propyleenglycol (E 1520), titaandioxide (E 171).

Zie 'Lynkuet bevat sorbitol' in rubriek 2 voor meer informatie.

Hoe ziet Lynkuet eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De zachte capsules (capsules) zijn ondoorzichtig rood en langwerpig. Ze zijn gemarkeerd met de witte opdruk "EZN60".

Ze zijn beschikbaar in blisterverpakkingen van PVC/PCTFE-aluminium/PET/papier in dozen van 24 of 60 of in een meervoudige verpakking met 180 (3 verpakkingen van 60) zachte capsules. Elke blisterverpakking bevat 6 × 2 capsules als eenheidsdosis.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

Fabrikant

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.