

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lynkuet 60 mg myke kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver myke kapsel inneholder 60 mg elinzanetant.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver myke kapsel inneholder 71 mg sorbitol (E 420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk (kapsel)

Ugjennomsiktig rød, avlang, ca. 24 mm lang og 11 mm i diameter, merket med «EZN60» i hvitt trykk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lynkuet er indisert for behandlingen av moderate til alvorlige vasomotoriske symptomer (VMS)

- assosiert med menopause (se pkt. 5.1).
- forårsaket av adjuvant endokrin behandling (AET) relatert til brystkreft (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte daglige dosen er 120 mg (to 60 mg kapsler) elinzanetant som tas ved leggetid.

Fordelene med symptomatisk behandling skal vurderes med jevne mellomrom (f.eks. i forbindelse med rutinemessig kontroll og/eller oppfølging av kreftpasienter), ettersom behovet for behandling kan variere fra person til person eller endre seg over tid.

Samtidig administrering med moderate CYP3A4-hemmere

Den anbefalte daglige dosen ved bruk sammen med moderate CYP3A4-hemmere er 60 mg (én 60 mg kapsel) elinzanetant ved leggetid (se pkt. 4.5). Etter seponering av den moderate hemmeren (etter 3 til 5 halveringstider for hemmeren), skal elinzanetant brukes med den vanlige dosen på 120 mg én gang daglig.

Glemt dose

Hvis en dose glemmes, skal den neste dosen tas til planlagt tid neste dag.

Pasienter skal ikke ta 2 doser på samme dag som erstatning for en glemt dose.

Eldre

Sikkerhet og effekt av elinzanetant hos kvinner over 65 år har ikke blitt fastslått. Ingen doseringsanbefaling kan gis for denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett (Child-Pugh A) kronisk nedsatt leverfunksjon.

Elinzanetant anbefales ikke til pasienter med moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig (Child-Pugh C) kronisk nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat til alvorlig (eGFR under 60 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon er anbefalt daglig dose 60 mg (én 60 mg kapsel) elinzanetant ved leggetid (se pkt. 5.2).

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke elinzanetant i den pediatriske populasjonen ved indikasjonene moderate til alvorlige VMS forbundet med menopause eller forårsaket av AET.

Administrasjonsmåte

Lynkuet er til oral bruk.

Kapslene skal tas oralt én gang daglig ved leggetid.

Kapslene skal svelges hele med vann. Kapslene skal ikke deles, tygges eller knuses fordi de inneholder en oljeoppløsning.

Kapselen kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2), men skal ikke tas med grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent eller mistenkt graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig bruk med andre legemidler

Hemmere av cytokrom P450-isoformen 3A4 (CYP3A4) kan redusere clearance av elinzanetant, noe som fører til høyere eksponering. Samtidig bruk av elinzanetant med sterke CYP3A4-hemmere anbefales ikke. For samtidig bruk med moderate CYP3A4-hemmere skal dosen av elinzanetant reduseres (se pkt. 4.5).

Elinzanetant i kombinasjon med andre behandlinger for brystkreft

Bruken av elinzanetant har blitt evaluert i kombinasjon med AET bestående av aromatasemhemmere eller tamoksifen, med eller uten GnRH-agonister. En beslutning om å behandle kvinner med elinzanetant, når de får andre legemidler enn de som er evaluert i kliniske studier, skal baseres på en individuell nytte-risikovurdering.

Samtidig bruk av hormonbehandling (HRT) med østrogener for å behandle VMS forbundet med menopause

Samtidig bruk av elinzanetant og HRT med østrogener er ikke undersøkt, og samtidig bruk anbefales derfor ikke. Lokale vaginale legemidler kan brukes.

Hjelpestoff med kjent effekt

Sorbitol

Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten, skal tas i betraktning. Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk, kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på elinzanetant

Elinzanetant metaboliseres via CYP3A4 og er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) transportprotein.

CYP3A4-hemmere (substanser som øker eksponeringen for elinzanetant)

Samtidig administrering av flere daglige doser av itraconazol (200 mg), en sterk CYP3A4- og P-gp-hemmer, og elinzanetant 120 mg resulterte i en økning i C_{max} på omtrent 3,3 ganger og mellom 4,6 ganger og 6,3 ganger økning i areal under kurven (AUC) for elinzanetant.

Fysiologisk baserte farmakokinetiske (PBPK) modelleringsprognoser etter samtidig administrering av 120 mg elinzanetant med den moderate CYP3A4-hemmeren erytromycin, viste en 3 ganger økning i AUC og 2 ganger økning i C_{max} for elinzanetant. PBPK-prognoser etter samtidig administrering av 60 mg elinzanetant med den moderate CYP3A4-hemmeren erytromycin viste 1,4 ganger økning i AUC og ingen økning i C_{max} sammenlignet med 120 mg elinzanetant alene. PBPK-prognoser etter samtidig administrering av 120 mg elinzanetant med den svake CYP3A4-hemmeren cimetidin viste 1,5 ganger økning i AUC og 1,3 ganger økning i C_{max} for elinzanetant.

Elinzanetant bør ikke brukes sammen med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, klaritromycin, ritonavir, kobicistat eller ribociklib) (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av elinzanetant med grapefrukt (juice) anbefales ikke.

Ved samtidig bruk med moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin, ciprofloksacin, flukonazol, verapamil) er den daglige dosen elinzanetant 60 mg (se pkt. 4.2).

Ingen dosejustering er nødvendig for svake CYP3A4-hemmere.

Effekter av elinzanetant på andre legemidler

Elinzanetant er en svak hemmer av CYP3A4. Samtidig administrering av midazolam, et sensitivt substrat for CYP3A4, og flere daglige doser med elinzanetant 120 mg resulterte i en økning i C_{max} på 1,5 ganger og 1,8 ganger økning i AUC for midazolam.

Forsiktighet er nødvendig ved samtidig administrering av elinzanetant og sensitive CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciklosporin, fentanyl eller takrolimus). Den aktuelle anbefalingen i produktinformasjonen til disse CYP3A4-substratene bør følges.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Lynkuet er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne blir gravid under behandling med Lynkuet, skal behandlingen avsluttes.

Det er ingen eller begrensede data på bruk av elinzanetant hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon under behandlingen. Ikke-hormonelle prevensjonsmidler anbefales for denne populasjonen.

Amming

Det er ikke kjent om elinzanetant/metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av elinzanetant/metabolitter i melk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Lynkuet skal avsluttes.

Fertilitet

Det er ingen data fra mennesker tilgjengelig vedrørende effekten av elinzanetant på fertilitet. I fertilitetsstudier hos hunnrotter påvirket elinzanetant ikke fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Elinzanetant har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Somnolens og utmattelse er potensielle bivirkninger av elinzanetant. Kvinner skal derfor rådes til å være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner hvis de opplever slike bivirkninger under behandlingen med elinzanetant (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene ($\geq 5\%$) med elinzanetant er:

- for VMS forbundet med menopause: hodepine (7,8 %) og fatigue (5,0 %)
- for VMS forårsaket av AET: fatigue (14,2 %), somnolens (9,5 %), diaré (7,1 %), depresjon (6,2 %) og muskelpasmer (5,2 %)

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen til elinzanetant er basert på data fra kvinner som fikk minst 1 dose 120 mg elinzanetant:

- 1 113 behandlede kvinner med VMS forbundet med menopause i 3 kliniske fase III-studier (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) og 1 klinisk fase II-studie og
- 465 behandlede kvinner med VMS forårsaket av AET i en separat klinisk fase III-studie (OASIS 4).

Bivirkningene er oppgitt i tabell 1. De er klassifisert i henhold til MedDRA organklasser.

Bivirkninger er gruppert i henhold til frekvens. Frekvensgruppene er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger

Organklassesytem	Frekvens	VMS forbundet med menopause	VMS forårsaket av AET
Psykiatriske lidelser	Vanlige		Depresjon Depressivt humør
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet Hodepine Somnolens	Svimmelhet Somnolens Vertigo
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Abdominale smerter Diaré	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige		Økt alaninaminotransferase (ALAT)*
	Mindre vanlige	Økt alaninaminotransferase (ALAT)* Økt aspartataminotransferase (ASAT)*	Økt aspartataminotransferase (ASAT)*
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett	Alopesi
	Mindre vanlige	Fotosensitivitetsreaksjoner*	Fotosensitivitetsreaksjoner*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelspasmer	Muskelspasmer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige		Fatigue
	Vanlige	Fatigue	

* se «beskrivelse av utvalgte bivirkninger»

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Fotosensitivitetsreaksjoner

I de samlede sikkerhetsdataene frem til uke 52, ble det rapportert om fotosensitivitetsreaksjoner hos 0,4 % av pasientene behandlet med elinzanetant og hos 0,1 % av pasienter behandlet med placebo. Frem til uke 52 i OASIS 4, ble det rapportert om fotosensitivitetsreaksjoner hos 0,9 % av pasientene behandlet med elinzanetant og hos 0,6 % av pasienter behandlet med placebo.

Økt ALAT og ASAT

I de samlede sikkerhetsdataene frem til uke 52, ble økt ALAT rapportert hos 0,6 % av pasientene behandlet med elinzanetant og hos 0,5 % av pasientene behandlet med placebo. Økt ASAT ble rapportert hos 0,4 % av pasientene behandlet med elinzanetant og hos 0,5 % av pasientene behandlet med placebo.

Frem til uke 52 i OASIS 4, ble økt ALAT rapportert hos 1,1 % av pasientene behandlet med elinzanetant og hos 0,6 % av pasientene behandlet med placebo. Økt ASAT ble rapportert hos 0,6 % av pasientene behandlet med elinzanetant og hos ingen av pasientene behandlet med placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Enkelt doser med elinzanetant opptil 600 mg har blitt undersøkt i kliniske studier med friske frivillige.

Bivirkningene ved høyere doser var tilsvarende de som ble observert med terapeutisk dose, men forekom noe oftere og med moderat høyere intensitet. Sikkerhet og toleranse ved daglig enkelt doser på opptil 240 mg i 5 dager var tilsvarende sammenlignet med anbefalt daglig dose på 120 mg elinzanetant.

Ved overdosering skal pasienten overvåkes nøye, og støttebehandling vurderes basert på tegn og symptomer.

Det finnes ingen spesifikk antidot for Lynkuet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre gynekologiske midler, andre gynekologiske midler, ATC-kode: G02CX07

Virkningsmekanisme

Elinzanetant er en ikke-hormonell, selektiv nevrokinin 1 (NK1)- og nevrokinin 3 (NK3)-reseptorantagonist. Den blokkerer NK1- og NK3-reseptorer som signaliserer på kisspeptin/nevrokinin B/dynorfin (KNDy)-nevroner, som antas å normalisere nevronal aktivitet involvert i temperatur- og søvnregulering.

Farmakodynamiske effekter

Ingen klinisk relevant forlengelse av QTc-intervallet ble observert etter én oral administrering av elinzanetant ved doser opptil 5 ganger maksimalt anbefalt dose.

Hos friske premenopausale kvinner som hadde fått elinzanetant i 21 dager, viste resultatene endringer i plasmakonsentrasjoner av kjønnshormoner (dvs. doserelaterte reduksjoner av LH, østradiol og progesteron) og forlengelse av menstruasjonssyklusen. Endringer i kvinnelige kjønnshormoner som ble observert, er i samsvar med de forventede farmakologiske effektene av elinzanetant på kisspeptin/nevrokinin B/dynorfin-nevroner i hypothalamus.

Hos postmenopausale kvinner behandlet med elinzanetant ble det observert en forbigående reduksjon i verdiene av luteiniserende hormon (LH). Det ble ikke registrert signifikante endringer i verdiene for østrogen, follikkelstimulerende hormon (FSH) og testosteron hos denne populasjonen. Disse virkningene er ikke klinisk relevante.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av moderate til alvorlige VMS forbundet med menopause (OASIS 1-3)

Effekt og sikkerhet av elinzanetant for behandling av moderate til alvorlige VMS forbundet med menopause ble undersøkt i 3 randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, multisenter fase III-studier (OASIS 1, 2 og 3).

I OASIS 1 og 2 ble totalt 796 postmenopausale kvinner randomisert 1:1 til å få 120 mg elinzanetant eller placebo én gang daglig ved leggetid i 12 uker, etterfulgt av elinzanetant i ytterligere 14 uker til en total behandlingstid på opptil 26 uker. Kvinner som hadde minst 50 moderate til alvorlige VMS, inkludert VMS om natten, per uke, ble inkludert i OASIS 1 og 2.

I OASIS 3 ble totalt 628 postmenopausale kvinner randomisert 1:1 til å få 120 mg elinzanetant eller placebo én gang daglig ved leggetid i 52 uker. Inklusjon krevde ikke et minimumsantall VMS.

I OASIS 1- og 2-studiene ble følgende pasientdemografi balansert mellom behandlingsgruppene. Gjennomsnittsalderen på kvinner var 54,6 år (område 40–65 år). De fleste kvinnene var av europeisk avstamning (80,4 %), 17,1 % var mørkhudede personer av afrikansk avstamning, 0,5 % var av asiatisk avstamning og 8,5 % var av spansk eller latinamerikansk avstamning. Studiepopulasjonen inkluderte postmenopausale kvinner med spontan amenoré i ≥ 12 måneder på rad (62,1 %), spontan amenoré/hysterektomi i ≥ 6 måneder med FSH > 40 IE/l (29,4 %) eller uni-/bilateral ooforektomi (20,6 %). 31,4 % hadde brukt hormonbehandling (HRT) tidligere.

De primære effektendepunktene i OASIS 1 og 2 var den gjennomsnittlige endringen i forekomsten av moderate til alvorlige VMS fra baseline til uke 4 og 12, inkludert VMS om dagen og natten, målt ved hjelp av en dagbok over hetetokter (HFDD).

I OASIS 1 og 2 viste kvinnene behandlet med elinzanetant, statistisk signifikant reduksjon i forekomsten av moderate til alvorlige VMS fra baseline til uke 4 og 12 sammenlignet med placebo. Resultatene for endring i gjennomsnittlig forekomst av moderate til alvorlige VMS i løpet av 24 timer fra OASIS 1 og 2, er oppgitt i tabell 2.

Tabell 2: Gjennomsnittlig endring i forekomsten av moderate til alvorlige VMS fra baseline til uke 4 og 12 (OASIS 1 og 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Samlede studier (OASIS 1 og 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 timer						
Baseline						
Gjennomsnitt (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)
Endring fra baseline til uke 4						
LS-gjennomsnitt (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-gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
95 % KI	-4,47; -2,10		-4,40; -1,68		-4,06; -2,16	
p-verdi ^a	$< 0,0001$		$< 0,0001$		$< 0,0001$ ^b	
Endring fra baseline til uke 12						
LS-gjennomsnitt (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-gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
95 % KI	-4,81; -1,63		-4,60; -1,88		-4,26; -2,13	
p-verdi ^a	$< 0,0001$		$< 0,0001$		$< 0,0001$ ^b	

^a ensidig p-verdi ($\alpha = 0,025$)

^b nominell p-verdi

KI: konfidensintervall, LS-gjennomsnitt: minste kvadraters gjennomsnitt beregnet fra en blandet modell for kovariansanalyse av gjentatte målinger, SD: standardavvik, SE: standardfeil

I OASIS 1 og 2 viste kvinnene behandlet med elinzanetant statistisk signifikante resultater sammenlignet med placebo for de viktigste sekundære endepunktene:

- reduksjon i forekomsten av moderate til alvorlige VMS fra baseline til uke 1
- reduksjon i alvorlighetsgraden av moderate til alvorlige VMS fra baseline til uke 4 og 12
- forbedringer i PROMIS SD SF 8b total T-score (søvnforstyrrelser) fra baseline til uke 12
- forbedring i MENQOL total score (menopause-relatert livskvalitet) fra baseline til uke 12

Resultatene fra OASIS 1 og 2 er oppgitt i tabell 3.

Tabell 3: Viktige sekundære endepunkter (OASIS 1 og 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Samlede studier (OASIS 1 og 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 timer						
Forekomst av VMS – baseline						
Gjennomsnitt (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)
Forekomst av VMS – endring fra baseline til uke 1						
LS-gjennomsnitt (SE)	-5,13 (0,33)	-2,68 (0,33)	-4,93 (0,39)	-3,28 (0,39)	-5,01 (0,26)	-2,98 (0,26)
LS-gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-2,45 (0,46)		-1,66 (0,55)		-2,03 (0,37)	
95 % KI	-3,36; -1,55		-2,73; -0,58		-2,75; -1,31	
p-verdi ^a	< 0,0001		0,0013		< 0,0001 ^b	
Alvorlighetsgrad av VMS – baseline						
Gjennomsnitt (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)
Alvorlighetsgrad av VMS – endring fra baseline til uke 4						
LS-gjennomsnitt (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-gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,07)		-0,32 (0,05)	
95 % KI	-0,51; -0,26		-0,39; -0,11		-0,41; -0,22	
p-verdi ^a	< 0,0001		0,0002		< 0,0001 ^b	
Alvorlighetsgrad av VMS – endring fra baseline til uke 12						
LS-gjennomsnitt (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-gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,06)	
95 % KI	-0,64; -0,31		-0,56; -0,20		-0,55; -0,30	
p-verdi ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Per 7 dager						
PROMIS SD SF 8b total T-score – baseline						
Gjennomsnitt (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)
PROMIS SD SF 8b total T-score – endring fra baseline til uke 12						
LS-gjennomsnitt (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-gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
95 % KI	-7,18; -3,98		-5,77; -2,86		-6,02; -3,85	
p-verdi ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
MENQOL total-score – baseline						
Gjennomsnitt (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)
MENQOL total-score – endring fra baseline til uke 12						
LS-gjennomsnitt (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-gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
95 % KI	-0,64; -0,20		-0,53; -0,07		-0,52; -0,20	
p-verdi ^a	< 0,0001		0,0059		< 0,0001 ^b	

^a ensidig p-verdi ($\alpha = 0,025$)

^b nominell p-verdi

^c rapportert i skalaen 1 (mild) til 3 (alvorlig); data fra post-hoc-analyse ved bruk av moderate til alvorlige VMS

KI: konfidensintervall, LS-gjennomsnitt: minste kvadraters gjennomsnitt beregnet fra en blandet modell for kovariansanalyse av gjentatte målinger, MENQOL: menopause-specific quality of life (menopausespesifikk livskvalitet), PROMIS SD SF 8b: patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b (pasientrapportert måleverktøy for søvnforstyrrelser, kortversjon 8b), SD: standardavvik, SE: standardfeil

Behandling av moderate til alvorlige VMS forårsaket av adjuvant endokrin behandling (OASIS 4)

Effekt og sikkerhet av elinzanetant for behandling av moderate til alvorlige VMS forårsaket av adjuvant endokrin behandling, ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenter, fase III-studie (OASIS 4) hos kvinner med, eller med høy risiko for å utvikle, hormonreseptorpositiv brystkreft. Totalt 474 kvinner ble randomisert 2:1 til å få 120 mg elinzanetant eller placebo én gang daglig ved leggetid i 12 uker, etterfulgt av elinzanetant i ytterligere 40 uker for en total behandlingstid på opptil 52 uker. Av disse hadde 473 kvinner en forhistorie med brystkreft, og en kvinne hadde høy risiko for å utvikle brystkreft. Kvinner som hadde minst 35 moderate til alvorlige VMS, inkludert VMS om natten, per uke, ble inkludert i OASIS 4. Alle kvinner fikk adjuvant endokrin behandling med tamoksifen (55,4 %) eller aromatasehemmere (44,6 % f.eks. anastrozol) samtidig, både med og uten bruk av GnRH-analoger.

Pasientdemografien var generelt balansert mellom behandlingsgruppene. Gjennomsnittsalderen på kvinner var 51 år (område 28–70 år) med 18 kvinner (3,8 %) som var 65 år eller eldre. De fleste kvinnene var av europeisk avstamning (88,2 %), 1,5 % var mørkhudede personer av afrikansk avstamning, 0,4 % var av asiatisk avstamning og 2,5 % var av spansk eller latinamerikansk avstamning. Studiepopulasjonen inkluderte kvinner som hadde fått utført hysterektomi (12,4 %) eller uni-/bilateral ooforektomi (12,2 %) tidligere.

Av de 474 kvinnene ble 321 (67,7 %) klassifisert som kvinner som ikke kan bli gravide, og 153 (32,3 %) ble klassifisert som kvinner som kan bli gravide. Hos kvinnene som ble klassifisert som kan bli gravide, var det nødvendig å bruke et svært sikkert prevensjonsmiddel.

De primære effektendepunktene var gjennomsnittlig endringen i forekomst av moderate til alvorlige VMS fra baseline til uke 4 og 12, inkludert VMS om dagen og natten, målt ved hjelp av en dagbok over hetetokter (HFDD).

I OASIS 4 viste kvinnene behandlet med elinzanetant statistisk signifikant reduksjon i forekomsten av moderate til alvorlige VMS fra baseline til uke 4 og 12 sammenlignet med placebo med en stabil effekt frem til uke 50. Resultatene for endring i gjennomsnittlig forekomst av moderate til alvorlige VMS i løpet av 24 timer fra OASIS 4, er oppgitt i tabell 4.

Tabell 4: Gjennomsnittlig endring i forekomsten av moderate til alvorlige VMS fra baseline til uke 4 og 12 (OASIS 4)

	OASIS 4	
Parameter	Elinzanetant 120 mg (N = 316)	Placebo (N = 158)
Per 24 timer		
Baseline		
Gjennomsnitt (SD)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Endring fra baseline til uke 4		
LS-gjennomsnitt (SE)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
LS-gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-3,48 (0,44)	
95 % KI	-4,35; -2,61	
p-verdi ^a	< 0,0001	
Endring fra baseline til uke 12		
LS-gjennomsnitt (SE)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
LS-gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-3,38 (0,43)	
95 % KI	-4,21; -2,54	
p-verdi ^a	< 0,0001	

^a ensidig p-verdi ($\alpha = 0,025$)

KI: konfidensintervall, LS-gjennomsnitt: minste kvadraters gjennomsnitt beregnet fra en blandet modell for kovariansanalyse av gjentatte målinger, SD: standardavvik, SE: standardfeil

I OASIS 4 viste kvinnene behandlet med elinzanetant statistisk signifikante resultater sammenlignet med placebo for de viktigste sekundære endepunktene:

- forbedringer i PROMIS SD SF 8b total T-score (søvnforstyrrelser) fra baseline til uke 12
- forbedring i MENQOL total score (menopause-relatert livskvalitet) fra baseline til uke 12

De respektive resultatene fra OASIS 4 stemte overens med resultatene vist hos pasienter med moderate til alvorlige VMS forbundet med menopause (OASIS 1 og 2). Resultatene av de viktigste sekundære endepunktene fra OASIS 4 er oppgitt i tabell 5.

Tabell 5: Viktige sekundære endepunkter (OASIS 4)

	OASIS 4	
Parameter	Elinzanetant 120 mg (N = 316)	Placebo (N = 158)
Per 7 dager		
PROMIS SD SF 8b total T-score – baseline		
Gjennomsnitt (SD)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
PROMIS SD SF 8b total T-score – endring fra baseline til uke 12		
LS-gjennomsnitt (SE)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
LS-gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-6,12 (0,70)	
95 % KI	-7,49; -4,75	
p-verdi ^a	< 0,0001	
MENQOL total-score – baseline		
Gjennomsnitt (SD)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
MENQOL total score – endring fra baseline til uke 12		
LS-gjennomsnitt (SE)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
LS-gjennomsnitt forskjell vs. placebo (SE)	-0,68 (0,10)	
95 % KI	-0,88; -0,48	
p-verdi ^a	< 0,0001	

^a ensidig p-verdi ($\alpha = 0,025$)

KI: konfidensintervall, LS-gjennomsnitt: minste kvadraters gjennomsnitt beregnet fra en blandet modell for kovariansanalyse av gjentatte målinger, MENQOL: menopause-specific quality of life (menopausespesifikk livskvalitet), PROMIS SD SF 8b: patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b (pasientrapportert måleverktøy for søvnforstyrrelser, kortversjon 8b), SD: standardavvik, SE: standardfeil

Endometriesikkerhet

Endometriesikkerheten ved elinzanetant ble primært vurdert i den kliniske studien OASIS 3 ved hjelp av transvaginal ultralyd og 142 endometriebiopsier innsamlet etter 52 ukers behandling med elinzanetant. Transvaginal ultralyd avdekket ikke økt tykkelse av endometriet. Det var ingen tilfeller av endometriehyperplasi eller malignitet basert på endometriebiopsiene.

Brystsikkerhet

Frem til uke 52 i den kliniske OASIS 4-studien, var den rapporterte tilbakefallsraten for brystkreft 0,4 % for pasientene som brukte tamoksifen, og 1,9 % for pasientene som brukte aromatasehemmere, sammenlignet med henholdsvis 3,4 % og 2,1 % i publisert litteratur.

Bensikkerhet

Bensikkerheten ved elinzanetant ble vurdert hos 343/628 kvinner i den kliniske OASIS 3-studien ved hjelp av målinger av benmineraltettheten (BMD). Etter 52 ukers behandling var den observerte gjennomsnittlige prosentvise endringen fra baseline i benmineraltetthet med elinzanetant, sammenlignbar med placebo og var innenfor de forventede aldersrelaterte endringene per år.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Lynkuet i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved moderate til alvorlige VMS forbundet med menopause eller forårsaket av adjuvant endokrin behandling relatert til brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Elinzanetant myke gelatinkapsler viste doseproporsjonal økning i $C_{\max}$ i doseområdet 25 mg til 600 mg. AUC øker doseproporsjonalt i doseområdet 25 mg til 120 mg, og mer enn doseproporsjonalt i doseområdet 160 mg til 600 mg.

Steady state plasmakonsentrasjoner av elinzanetant ble nådd 5–7 dager etter daglig dosering, med en akkumulasjon på < 2 ganger.

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten til elinzanetant er 52 %.

Administrering av 120 mg elinzanetant sammen med mat reduserer $C_{\max}$ med 60–70 % og $AUC_{(0-24)}$ med 20–40 %, men det ble ikke observert noen effekt på AUC. $t_{\max}$ endret seg fra 1–1,5 time ved faste til 3–4 timer ved inntak med måltid. Effekten av mat forventes ikke å være klinisk relevant for effekt. Lynkuet kan administreres med eller uten mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen av elinzanetant er høy (> 99 %) og påvirkes av døgnrytmefluktuasjoner. Blod-til-plasmaforholdet er mellom 0,6 og 0,7. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet til elinzanetant ved steady state (V_{ss}) etter intravenøs administrering er 137 l, noe som indikerer omfattende ekstravaskulær distribusjon. Eksponering for elinzanetant i hjernen hos mennesker ble vist ved klinisk positronemisjonstomografiundersøkelser (PET).

Biotransformasjon

Elinzanetant metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 og gir tre aktive metabolitter (M30/34 [13,7 %], M27 [7,6 %], M18/21 [4,9 %]). Elinzanetant metaboliseres også i mindre grad av CYP3A5 og UGT-er. De aktive metabolittene har en tilsvarende potens for humane NK1- og NK3-reseptorer sammenlignet med elinzanetant, og bidrar med < 50 % av den farmakologiske effekten. Forholdet mellom disse metabolittene og modersubstansen i plasma er omtrent 0,39.

Eliminasjon

Elinzanetant elimineres hovedsakelig ved metabolisme. Clearance av elinzanetant etter én intravenøs dose er 8,77 l/t. Etter oral administrering av elinzanetant ble omtrent 90 % av dosen utskilt med feces (hovedsakelig som metabolitter) og mindre enn 1 % med urin. Halveringstiden til elinzanetant er omtrent 45 timer etter flere doser hos kvinner med VMS, og 11,2 til 33,8 timer hos friske frivillige etter en enkeltdose.

Transportproteiner

Elinzanetant er *in vitro* et substrat for transportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Ingen klinisk relevant interaksjon med P-gp-hemmere og -induktorer er forventet på grunn av elinzanetant sin høye permeabiliteten gjennom membraner, og dens primære eliminasjon gjennom metabolisme.

Nedsatt leverfunksjon

I en klinisk farmakokinetisk studie økte gjennomsnittlig C_{max} for elinzanetant med 1,2 ganger og $AUC_{(0-24)}$ økte med 1,5 ganger etter administrering av flere doser med 120 mg elinzanetant hos pasienter med Child-Pugh klasse A (lett) kronisk nedsatt leverfunksjon, i forhold til friske frivillige med normal leverfunksjon. Hos pasienter med Child-Pugh klasse B (moderat) kronisk nedsatt leverfunksjon, økte gjennomsnittlig C_{max} og $AUC_{(0-24)}$ for elinzanetant med 2,3 ganger.

Elinzanetant er ikke undersøkt hos pasienter med Child-Pugh klasse C (alvorlig) kronisk nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

I en klinisk farmakokinetisk studie økte gjennomsnittlig $C_{max, unbound}$ for elinzanetant med 2,3 ganger og $AUC_{unbound}$ økte med 2,2 ganger etter administrering av en engangsdose med 120 mg elinzanetant hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR under 30 ml/min/1,73 m²), økte gjennomsnittlig $C_{max, unbound}$ og $AUC_{unbound}$ for elinzanetant med 1,9 ganger.

Elinzanetant er ikke undersøkt hos pasienter med terminal nyresvikt (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Effekter av alder, etnisitet og kroppsvekt

Det er ingen klinisk relevante effekter av alder (22 til 75 år), etnisitet (personer av europeisk avstamning, mørkhudede personer av afrikansk avstamning, personer av asiatisk avstamning) og kroppsvekt (45 til 129 kg) på farmakokinetikken til elinzanetant.

Hemmende og induserende potensial overfor enzymer og transportproteiner

In vitro-studier indikerte at elinzanetant, ved maksimale intestinale konsentrasjoner, er en hemmer av CYP3A4 og transportproteinene P-glykoprotein (P-gp) og BCRP. Ved maksimale portalvenekonsentrasjoner er elinzanetant en hemmer av OATP1B1 og 1B3. Ved maksimale systemiske konsentrasjoner er elinzanetant en direkte og tidsavhengig hemmer av CYP3A4 og en hemmer av transportproteinene P-gp, BCRP, OATP1B3 og MATE1. Elinzanetant er ikke en induktor via AhR, CAR eller PXR ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Det ble utført kliniske studier som undersøkte det hemmende potensialet til elinzanetant overfor CYP3A4 (enkeltdose og gjentatt dosering med elinzanetant) og transportproteinene P-gp (dabigatraneteksilat) og BCRP, OATP1B1 og 1B3 (rosuvastatin). Elinzanetant er en svak hemmer av CYP3A4 med midazolam som indekssubstrat ($C_{\max}$ økte 1,1 til 1,5 ganger, og AUC økte 1,4 til 1,8 ganger). Elinzanetant påvirket ikke FK til dabigatraneteksilat som ble brukt som referansesubstrat for P-gp. Elinzanetant økte FK til rosuvastatin (substrat for BCRP, OATP1B1 og 1B3) 1,2 til 1,3 ganger.

Det ble ikke utført noen dedikerte kliniske legemiddelinteraksjonsstudier i forhold til MATE1. Det ble imidlertid ikke observert noen effekt på kreatininclearance i en klinisk studie med supratherapeutiske doser på 600 mg. Generelt sett indikerer dette at interaksjonspotensialet som er observert *in vitro*, ikke er klinisk relevant.

I OASIS 4-studien ble noen få blodprøver samlet inn, og konsentrasjonene av tamoksifen og dets metabolitter (N-desmetyltamoksifen, 4-hydroksytamoksifen og endoksifen) ble undersøkt. Ingen effekt på plasmakonsentrasjoner av tamoksifen og dets metabolitter ble observert ved steady state når det ble administrert samtidig med elinzanetant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, fototoksisitet, gentoksisitet og potensial for misbruk.

Systemisk toksisitet

Det ble utført toksisitetstester ved gjentatt dosering med rotter og cynomolgusaper.

Hos hunnrotter førte daglig administrering av elinzanetant i 4 uker, ved doser tilsvarende 40 ganger $AUC_{(0-24)}$ ved terapeutisk dose til menneske, til omdanning av vaginale epitelceller til slimproduserende epitelceller (*mucification*), uterusatrofi og vedvarende corpus luteum.

I én 13-ukers studie på rotter med dosering to ganger daglig, førte daglig administrering av elinzanetant ved doser tilsvarende 4 ganger (hanner) eller 7 ganger (hunner) $AUC_{(0-24)}$ ved terapeutisk dose til menneske til ufrivillige muskelsammentrekninger fra dag 24 hos 10/88 dyr, som senere også fikk kramper fra dag 34. I samme studie førte daglig administrering av elinzanetant ved doser tilsvarende eller høyere enn 16 ganger $AUC_{(0-24)}$ ved terapeutisk dose til menneske, til degenerasjon og nekrose i skjelettmuskulatur. Kramper ble også observert i en 2-årig studie på rotter ved doser tilsvarende lik eller høyere enn 20 ganger $AUC_{(0-24)}$ ved terapeutisk dose til menneske.

Hos cynomolgusaper førte daglig administrering av elinzanetant i 39 uker med dosering to ganger daglig, ved doser tilsvarende eller høyere enn 60 mg/kg/dag, til redusert syklisk ovarieaktivitet. I samme studie førte administrering av elinzanetant 80 mg/kg/dag til diaré. Diaré ble ikke observert ved en lavere dose på 60 mg/kg/dag, til tross for 1,8 ganger høyere systemisk eksponering.

Embryotoksisitet/teratogenitet/reproduksjonstoksitet

I embryoføtale utviklingsstudier med elinzanetant på rotter og kaniner ble det ikke observert tegn til embryoføtal toksisitet ved doser som førte til eksponeringer tilsvarende henholdsvis 16 ganger og 1 gang $AUC_{(0-24)}$ ved terapeutisk dose til menneske.

I studier av fertilitet hos hunnrotter og tidlig embryoutvikling ble det observert økt prosentandel av embryotap før og etter implantasjon, noe som førte til redusert kullstørrelse og lavere føtal kroppsvekt ved doser som ga 16 ganger $AUC_{(0-24)}$ ved terapeutisk dose til menneske. Disse effektene ble ikke observert ved doser som ga 4 ganger $AUC_{(0-24)}$ ved terapeutisk dose til menneske.

I de pre- og postnatal utviklingsstudiene på rotter viste F₀-hunner postimplantasjonstap, forlenget drektighetsperiode, forsinket fødsel og dystoki, samt lavere kroppsvekt hos avkommet ved doser som ga 23 ganger $AUC_{(0-24)}$ ved terapeutisk dose til menneske (6,7 ganger sikkerhetsmargin ved NOAEL). Økt tap av hele kull og tilsvarende redusert overlevelse hos avkom på dag 5 etter fødsel ble observert innenfor det som tilsvarer terapeutiske eksponeringsnivåer hos mennesker.

Etter administrering av radioaktivt merket elinzanetant til diegivende rotter ble omtrent 6 % av elinzanetantdosen utskilt i melk.

Hos hunnrotter ble det observert en reduksjon i melkeproduksjonen ved klinisk relevante doser.

Karsinogenitet

I en toårig karsinogenitetsstudie med elinzanetant på rotter ble det rapportert en økning i uterine neoplasmer og lymfomer. Funnene ble observert ved en dose som representerte minst 29 ganger total $AUC_{(0-24)}$ ved terapeutisk dose til menneske, og anses derfor ikke som klinisk relevante. Disse effektene ble ikke observert ved en dose tilsvarende 7 ganger total $AUC_{(0-24)}$ ved terapeutisk dose til menneske. Den økte forekomsten av uterine neoplasmer hos eldre rotter som gjennomgikk reproduktiv aldring med uttalt reduksjon i kroppsvekt, ligner effektene observert i studier med kostholdsrestriksjon hos rotter og kronisk, legemiddelindusert hypoprolaktinemi, en rotte-spesifikk virkningsmekanisme som ikke er relevant for mennesker.

Det ble ikke observert legemiddelrelaterte neoplasmer opp til den høyeste dosen på 3 ganger (hanner) eller 2 ganger (hunner) $AUC_{(0-24)}$ ved terapeutisk dose til mennesker i en 26-ukers karsinogenitetsstudie med elinzanetant på transgene mus.

Evaluerings av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Studier med evalueringer av miljørisiko har vist at elinzanetant kan utgjøre en risiko for vannmiljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Tokoferol, helracemisk, α - (E 307)
Kaprylkaproylmakrogoltriglyserider
Glyserolmonokaprylkaprat
Glyserolmonooleat (E 471)
Polysorbat 80 (E 433)

Kapselskall

Gelatin
Blanding av sorbitol, flytende, delvis dehydrert (E 420) og glyserol (E 422)
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, gult (E 172)
Triglyserider av middels kjedelengde
Fosfatidylkolinoppløsning 53 % i triglyserider av middels kjedelengde
Titandioksid (E 171)

Trykkfarge

Makrogol 400 (E 1521)
Polyvinylacetatftalat
Propylenglykol (E 1520)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalblistret for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blistre av PVC/PCTFE-aluminium/PET/papir med 12 myke kapsler (6 × 2 som endose).

Hver pakning inneholder 24 eller 60 myke kapsler.

Hver flerpakning inneholder 180 (3 pakninger med 60) myke kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3). Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1991/001 - Lynkuet 60 mg - 24 myke kapsler

EU/1/25/1991/002 - Lynkuet 60 mg - 90 myke kapsler

EU/1/25/1991/003 - Lynkuet 60 mg - 180 myke kapsler

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE – FLERPAKNING (MED «BLUE BOX»)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lynkuet 60 mg myke kapsler
elinzanetant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver kapsel inneholder 60 mg elinzanetant.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, myk (kapsel)

Flerpakning: 180 (3 pakninger med 60) myke kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kapslene skal ikke deles, tygges eller knuses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalblistret for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/25/1991/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Lynkuet

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE – MELLOMPAKNING (UTEN «BLUE BOX»)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lynkuet 60 mg myke kapsler
elinzanetant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver kapsel inneholder 60 mg elinzanetant.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, myk (kapsel)

Del av en 3-månederspakning, inneholder 60 myke kapsler. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kapslene skal ikke deles, tygges eller knuses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalblistret for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/25/1991/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Legemiddel underlagt reseptplikt.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Lynkuet

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE (MED «BLUE BOX»)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lynkuet 60 mg myke kapsler
elinzanetant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver kapsel inneholder 60 mg elinzanetant.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, myk (kapsel)

24 myke kapsler

60 myke kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kapslene skal ikke deles, tygges eller knuses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalblistret for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Lynkuet

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
ENDOSEBLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lynkuet 60 mg kapsler
elinzanetant

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Lynkuet 60 mg myke kapsler elinzanetant

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lynkuet er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lynkuet
3. Hvordan du bruker Lynkuet
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lynkuet
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lynkuet er og hva det brukes mot

Lynkuet inneholder virkestoffet elinzanetant. Det er et ikke-hormonelt legemiddel.

Det brukes til å behandle **moderate til alvorlige vasomotoriske symptomer**

- forbundet med overgangsalder
- forårsaket av såkalt adjuvant endokrin behandling av brystkreft.
Dette er anti-hormonelle legemidler (for eksempel tamoksifen eller anastrozol) som skal forhindrer at kreft kommer tilbake etter kreftbehandling.

Vasomotoriske symptomer er plutselig følelse av å bli varm eller intens hete, hovedsakelig i ansiktet, på halsen og brystet og svette om dagen eller natten. Det kalles også hetetokter eller nattesvette.

Slik virker Lynkuet

Virkestoffet i Lynkuet, elinzanetant, virker ved å blokkere aktiviteten til visse nerveceller i hjernen (såkalte kisspeptin/nevrokinin B/dynorfin-nevroner) som er involvert i reguleringen av kroppstemperatur og søvn. Ved å blokkere disse nervecellene bidrar Lynkuet til å kontrollere hetetokter og nattesvette.

2. Hva du må vite før du bruker Lynkuet

Bruk ikke Lynkuet dersom

- du er allergisk overfor elinzanetant eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du er gravid eller tror du kan være gravid.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lynkuet dersom

- du tar visse legemidler som hindrer leverenzyt CYP3A4 fra å fungere riktig. Disse legemidlene kan få Lynkuet til å bli værende lenger i kroppen din, noe som kan øke risikoen for bivirkninger. Eksempler er legemidler som brukes til å behandle infeksjoner som itraconazol, klaritromycin, ritonavir, kobicistat, eller til behandling av brystkreft, som ribociklib.
- du tar hormonbehandling med østrogen (legemidler som brukes til å behandle symptomer på østrogenmangel).

Snakk med legen dersom du er usikker på om du tar slike legemidler.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Lynkuet

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer legemidler med eller uten resept, reseptfrie legemidler som vitaminer, kosttilskudd eller plantebaserte legemidler.

Enkelte legemidler kan påvirke hvordan Lynkuet virker, eller Lynkuet kan påvirke hvordan disse legemidlene virker. Dette kan omfatte legemidler til

- behandling av sopp- eller bakterieinfeksjoner, f.eks. itraconazol, klaritromycin, erytromycin, ciprofloksacin, flukonazol
- behandling av hiv-infeksjoner, f.eks. ritonavir, kobicistat
- behandling av brystkreft, f.eks. ribociklib
- behandling av høyt blodtrykk, bryst smerter og rask hjerterytme, f.eks. verapamil
- forhindring av organavstøtning etter transplantasjon, f.eks. ciklosporin, takrolimus
- behandling av langvarig smerte, som fentanyl

Inntak av Lynkuet sammen med mat og drikke

Ikke spis grapefrukt eller drikk grapefruktjuice mens du tar dette legemidlet. Det er fordi grapefrukt også hindrer CYP3A4-enzymet fra å fungere riktig og kan få Lynkuet til å bli værende lenger i kroppen din. Dette kan øke risikoen for bivirkninger.

Graviditet og amming

Ikke bruk dette legemidlet hvis du er gravid eller tror du kan være gravid.

Hvis du kan bli gravid, må du og partneren din bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet mens du bruker dette legemidlet. Spør legen din hvilket prevensjonsmiddel som er best for deg.

Hvis du blir gravid mens du tar dette legemidlet, må du slutte å ta det og snakk med legen din.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis du føler deg sliten eller søvnig mens du tar dette legemidlet, må du være ekstra forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner.

Lynkuet inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 71 mg sorbitol i hver kapsel. Sorbitol er en kilde til fruktose. Sorbitol kan endre hvor godt andre legemidler virker, når du tar dem samtidig.

3. Hvordan du bruker Lynkuet

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du skal ta én dose (2 kapsler) av dette legemidlet hver dag ved leggetid.

Snakk med lege hvis

- du tar dette legemidlet sammen med andre legemidler
- du har nyreproblemer

Det kan hende legen din reduserer den daglige dosen til kun 1 kapsel hver dag ved leggetid.

Kapselen(e) skal svelges hel(e) med et glass vann. Kapselen skal ikke deles, tygges eller knuses ettersom den inneholder en oljeoppløsning.

Dersom du tar for mye av Lynkuet

Hvis du tar for mye av Lynkuet kan det øke risikoen for bivirkninger og alvorlighetsgraden. Snakk med lege eller apotek dersom du har tatt for mye av dette legemidlet.

Dersom du har glemt å ta Lynkuet

Hvis du glemte en dose ved leggetid, skal du ta neste dose som planlagt neste dag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Lynkuet

Ikke slutt å ta Lynkuet med mindre legen gir deg beskjed om det. Hvis du vil slutte å ta dette legemidlet før behandlingen er avsluttet, må du snakke med legen din først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hos pasienter med moderate til alvorlige vasomotoriske symptomer forbundet med overgangsalderen, ble følgende bivirkninger observert:

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- magesmerter
- diaré
- svimmelhet
- tretthet
- hodepine
- muskelkramper
- hudutslett
- søvnighet

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- økning i nivåene av visse leverenzymmer (ALAT eller ASAT)
- økt følsomhet i huden for sollys

Hos pasienter med moderate til alvorlige vasomotoriske symptomer forårsaket av adjuvant endokrin behandling, ble følgende bivirkninger observert:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- tretthet

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- depresjon, nedstemthet
- diaré
- økning i nivåene av visse leverenzymmer (ALAT)
- svimmelhet
- hårtap
- muskelkramper
- søvnighet

- følelse av å snurre

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- økning i nivåene av visse leverenzymmer (ASAT)
- økt følsomhet i huden for sollys

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lynkuet

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalblistret for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hver blister etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lynkuet

- Virkestoff er elinzanetant. Hver myke kapsel inneholder 60 mg elinzanetant.
- Andre innholdsstoffer er helracemisk α -tokoferol (E 307), kaprylkaproylmakrogoltriglyserider, gelatin, glyserolmonokaprylkaprat, glyserolmonooleat (E 471), rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172), makrogol 400 (E 1521), triglyserider av middels kjedelengde, blanding av flytende, delvis dehydrert sorbitol (E 420) og glyserol (E 422), fosfatidylkolinoppløsning 53 % i triglyserider av middels kjedelengde, polysorbat 80 (E 433), polyvinylacetatftalat, propylenglykol (E 1520), titandioksid (E 171).

Se «Lynkuet inneholder sorbitol» i avsnitt 2 for mer informasjon.

Hvordan Lynkuet ser ut og innholdet i pakningen

De myke kapslene (kapslene) er ugjennomsiktige, røde og avlange. De er merket med «EZN60» i hvitt trykk.

De er pakket i blister av PVC/PCTFE-aluminium/PET/papir i esker på 24 eller 60 myke kapsler, eller i flerpakninger med 180 (3 pakninger med 60) myke kapsler. Hver blister inneholder 6 × 2 kapsler som endose.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

Catalent Germany Eberbach GmbH

Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer-Hungária Kft.
Tel.: +36 1 487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.