

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lynkuet 60 mg cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula mole contém 60 mg de elinzanetant.

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula mole contém 71 mg de sorbitol (E 420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole (cápsula)

Vermelha, opaca, oblonga, com aproximadamente 24 mm de comprimento e 11 mm de diâmetro, com “EZN60” impresso a branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lynkuet é indicado para o tratamento de sintomas vasomotores (SVM) moderados a graves:

- associados à menopausa (ver secção 5.1);
- causados pela terapêutica endócrina adjuvante (TEA) relacionada com o cancro da mama (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose diária recomendada é de 120 mg (duas cápsulas de 60 mg) de elinzanetant, tomada ao deitar.

Os benefícios do tratamento sintomático devem ser avaliados periodicamente (por exemplo, durante os cuidados de rotina e/ou de acompanhamento do cancro), uma vez que a necessidade de tratamento pode variar consoante o indivíduo ou alterar-se ao longo do tempo.

Coadministração com inibidores moderados da CYP3A4

A dose diária recomendada, quando utilizado com inibidores moderados da CYP3A4, é de 60 mg (uma cápsula de 60 mg) de elinzanetant ao deitar (ver secção 4.5). Após descontinuação do inibidor moderado (após 3 a 5 semividas do inibidor), elinzanetant deve ser utilizado com a dose habitual de 120 mg uma vez por dia.

Dose esquecida

Se uma dose for esquecida, a dose seguinte deve ser tomada conforme o programado no dia seguinte. As doentes não devem tomar 2 doses no mesmo dia para compensar uma dose esquecida.

Idosos

Não foi estabelecida a segurança e eficácia de elinzanetant em mulheres com mais de 65 anos de idade. Nenhuma recomendação de dose pode ser feita para esta população.

Compromisso hepático

Não é necessário modificar a dose para doentes com compromisso hepático crónico ligeiro (Child-Pugh A).

O elinzanetant não é recomendado para utilização em doentes com compromisso hepático crónico moderado (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Para doentes com compromisso renal moderado a grave (TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m²) a dose diária recomendada é de 60 mg (uma cápsula de 60 mg) de elinzanetant ao deitar (ver secção 5.2).

Não é necessário modificar a dose para doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe de 60 - 89 ml/min/1,73 m²).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de elinzanetant na população pediátrica para a indicação de SVM moderados a graves associados à menopausa ou causados pela TEA.

Modo de administração

Lynkuet destina-se a ser utilizado por via oral.

As cápsulas devem ser tomadas por via oral, uma vez por dia ao deitar.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água. As cápsulas não devem ser cortadas, mastigadas ou esmagadas, pois contêm uma solução oleosa.

As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos (ver secção 5.2), mas não devem ser tomadas com toranja ou sumo de toranja (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez ou suspeita de gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização concomitante com outros medicamentos

Os inibidores da isoforma 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4) podem diminuir a depuração de elinzanetant, resultando num aumento da exposição. A utilização concomitante de elinzanetant com inibidores potentes da CYP3A4 não é recomendada. Para o uso concomitante com inibidores moderados da CYP3A4, reduzir a dose de elinzanetant (ver secção 4.5).

Elinzanetant em combinação com outros tratamentos para o cancro da mama

A utilização de elinzanetant foi avaliada em combinação com TEA com inibidores da aromatase ou tamoxifeno, com ou sem análogos da GnRH (hormona libertadora de gonadotropina). A decisão de tratar mulheres com elinzanetant que recebem medicação diferente da avaliada nos estudos clínicos deve basear-se numa consideração individual do benefício-risco.

Utilização concomitante de terapêutica de substituição hormonal (TSH) com estrogénios para tratar os SVM associados à menopausa

A utilização concomitante de elinzanetant e TSH com estrogénios não foi estudada, pelo que a sua utilização concomitante não é recomendada. Poderão ser usadas preparações vaginais locais.

Excipientes com efeito conhecido

Sorbitol

Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta. O conteúdo em sorbitol nos medicamentos administrados por via oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos administrados concomitantemente por via oral.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos no elinzanetant

O elinzanetant é metabolizado pela CYP3A4 e é um substrato da proteína transportadora glicoproteína-P (gp-P).

Inibidores da CYP3A4 (substâncias que aumentam a exposição ao elinzanetant)

A coadministração de múltiplas doses diárias de itraconazol (200 mg), um inibidor potente da CYP3A4 e da gp-P, e de 120 mg de elinzanetant resultou num aumento de cerca de 3,3 vezes na C_{max} e entre 4,6 a 6,3 vezes na área sob a curva (AUC) de elinzanetant.

Previsões derivadas de modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK) após a coadministração de 120 mg de elinzanetant com a eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, revelaram um aumento de 3,0 vezes na AUC e de 2,0 vezes na C_{max} de elinzanetant. Previsões derivadas de modelos PBPK após a coadministração de 60 mg de elinzanetant com a eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, revelaram um aumento de 1,4 vezes na AUC e nenhum aumento na C_{max} , comparado com 120 mg de elinzanetant isoladamente. Previsões derivadas de modelos PBPK após a coadministração de 120 mg de elinzanetant com a cimetidina, um inibidor fraco da CYP3A4, revelaram um aumento de 1,5 vezes na AUC e de 1,3 vezes na C_{max} de elinzanetant.

O elinzanetant não deve ser utilizado juntamente com inibidores potentes da CYP3A4 (p. ex., itraconazol, claritromicina, ritonavir, cobicistate ou ribociclib) (ver secção 4.4).

A utilização concomitante de elinzanetant com (sumo de) toranja não é recomendada.

Se for utilizado concomitantemente com inibidores moderados da CYP3A4 (p. ex., eritromicina, ciprofloxacina, fluconazol, verapamilo), a dose diária de elinzanetant é de 60 mg (ver secção 4.2).

Não é necessário ajuste da dose para inibidores fracos da CYP3A4.

Efeitos de elinzanetant noutros medicamentos

O elinzanetant é um inibidor fraco da CYP3A4. A coadministração de midazolam, um substrato sensível da CYP3A4, e múltiplas doses diárias de 120 mg de elinzanetant resultou num aumento de 1,5 vezes na C_{max} e de 1,8 vezes na AUC de midazolam.

É necessário proceder com cautela ao coadministrar elinzanetant com substratos sensíveis da CYP3A4 com um índice terapêutico estreito (p. ex., ciclosporina, fentanilo ou tacrolímus). A recomendação relacionada fornecida na informação do medicamento destes substratos da CYP3A4 deve ser seguida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Lynkuet está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). Se a doente engravidar durante o tratamento com Lynkuet, o tratamento deve ser descontinuado.

Não existem dados ou existem dados limitados sobre a utilização de elinzanetant em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. São recomendados contraceptivos não hormonais para esta população.

Amamentação

Desconhece-se se elinzanetant/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais revelaram excreção de elinzanetant/metabolitos no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Lynkuet tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em humanos sobre o efeito de elinzanetant na fertilidade. No estudo sobre fertilidade em ratos fêmea, elinzanetant não afetou a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de elinzanetant sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. A sonolência e a fadiga são potenciais reações adversas a elinzanetant. Por isso, as mulheres devem ser aconselhadas a terem cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas, se sentirem essas reações durante o tratamento com elinzanetant (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 5\%$) com elinzanetant são:

- para SVM associados à menopausa: cefaleia (7,8%) e fadiga (5,0%)
- para SVM causados pela TEA: fadiga (14,2%), sonolência (9,5%), diarreia (7,1%), depressão (6,2%) e espasmos musculares (5,2%).

Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança de elinzanetant baseia-se em dados de mulheres que receberam, pelo menos, 1 dose de 120 mg de elinzanetant:

- 1113 mulheres tratadas com SVM associados à menopausa em 3 estudos clínicos de fase III (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) e 1 estudo clínico de fase II (SWITCH-1) e,
- 465 mulheres tratadas com SVM causados pela TEA num estudo clínico de fase III distinto (OASIS 4).

As reações adversas estão listadas na Tabela 1. Estão classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. As reações adversas estão agrupadas de acordo com as suas frequências. Os grupos de frequência estão definidos segundo a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\,000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	SVM associados à menopausa	SVM causados pela TEA
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes		Depressão Humor depressivo
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas Cefaleia Sonolência	Tonturas Sonolência Vertigens
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Dor abdominal Diarreia	Diarreia
Afeções hepatobiliares	Frequentes		Alanina aminotransferase (ALT) aumentada *
	Pouco frequentes	Alanina aminotransferase (ALT) aumentada * Aspartato aminotransferase (AST) aumentada *	Aspartato aminotransferase (AST) aumentada *
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea	Alopecia
	Pouco frequentes	Reações de fotossensibilidade *	Reações de fotossensibilidade *
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Espasmos musculares	Espasmos musculares
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes		Fadiga
	Frequentes	Fadiga	

* Ver "Descrição de reações adversas selecionadas"

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações de fotossensibilidade

Nos dados de segurança agrupados até 52 semanas, foram notificadas reações de fotossensibilidade em 0,4% dos doentes tratados com elinzanetant e em 0,1% dos doentes tratados com placebo.

No OASIS 4 até 52 semanas, foram notificadas reações de fotossensibilidade em 0,9% dos doentes tratados com elinzanetant e em 0,6% dos doentes tratados com placebo.

ALT e AST aumentadas

Nos dados de segurança agrupados até 52 semanas, o termo ALT aumentada foi notificado em 0,6% dos doentes tratados com elinzanetant e em 0,5% dos doentes tratados com placebo. O termo AST aumentada foi notificado em 0,4% dos doentes tratados com elinzanetant e em 0,5% dos doentes tratados com placebo.

No OASIS 4 até 52 semanas, o termo ALT aumentada foi notificado em 1,1% dos doentes tratados com elinzanetant e em 0,6% dos doentes tratados com placebo. O termo AST aumentada foi notificado em 0,6% dos doentes tratados com elinzanetant e em nenhum dos doentes tratados com placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos em voluntárias saudáveis, foram testadas doses únicas de elinzanetant até 600 mg.

As reações adversas com as doses mais elevadas foram semelhantes às observadas com a dose terapêutica, mas ocorreram ligeiramente com mais frequência e com uma intensidade moderadamente superior. A segurança e a tolerabilidade de múltiplas doses uma vez por dia até 240 mg durante 5 dias foram semelhantes comparativamente com a dose diária recomendada de 120 mg de elinzanetant.

Em caso de sobredosagem, a doente deve ser monitorizada de perto e deve ser considerado tratamento de suporte, com base nos sinais e sintomas.

Não existe um antídoto específico para Lynkuet.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros ginecológicos, outros ginecológicos, código ATC: G02CX07

Mecanismo de ação

O elinzanetant é um antagonista não hormonal, seletivo dos recetores da neurocinina 1 (NK-1) e 3 (NK-3). Bloqueia a sinalização exercida pelos recetores NK-1 e NK-3 nos neurónios kisspeptina/neurocinina B/dinorfina (KNDy), que pressupõe normalizar a atividade neuronal envolvida na regulação térmica e do sono.

Efeitos farmacodinâmicos

Não foi observado qualquer prolongamento do intervalo QTc clinicamente relevante após a administração única oral de elinzanetant com doses até 5 vezes a dose máxima recomendada.

Em mulheres pré-menopáusicas saudáveis que receberam elinzanetant durante 21 dias, os resultados mostraram alterações nas concentrações plasmáticas das hormonas sexuais (ou seja, reduções na LH, no estradiol e na progesterona relacionadas com a dose) e prolongamento do ciclo menstrual. As alterações observadas nas hormonas sexuais femininas são consistentes com os efeitos farmacológicos previstos de elinzanetant nos neurónios hipotalâmicos da kisspeptina, neuroquinina B e dinorfina.

Em mulheres pós-menopáusicas tratadas com elinzanetant, foi observada uma diminuição temporária dos níveis da hormona luteinizante (LH). Não foram observadas alterações significativas nos níveis de estrogénio, da hormona foliculoestimulante (FSH) e da testosterona nesta população. Estes efeitos não são clinicamente relevantes.

Eficácia e segurança clínicas

Tratamento de SVM moderados a graves associados à menopausa (OASIS 1-3)

A eficácia e a segurança de elinzanetant para o tratamento de SVM moderados a graves associados à menopausa foram estudadas em 3 estudos de Fase 3, multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo (OASIS 1, 2 e 3).

Nos OASIS 1 e 2, um total de 796 mulheres pós-menopáusicas foram aleatorizadas segundo um rácio de 1:1 para receberem 120 mg de elinzanetant ou placebo uma vez por dia, ao deitar, durante 12 semanas, seguido de elinzanetant durante 14 semanas, perfazendo um período total de tratamento de até 26 semanas. Nos OASIS 1 e 2, foram incluídas mulheres que tinham, pelo menos, 50 SVM moderados a graves, incluindo SVM à noite, por semana.

No OASIS 3, um total de 628 mulheres pós-menopáusicas foram aleatorizadas segundo um rácio de 1:1 para receberem 120 mg de elinzanetant ou placebo uma vez por dia, ao deitar, durante 52 semanas. A inclusão não exigia um número mínimo de SVM.

Nos estudos OASIS 1 e 2, os seguintes dados demográficos das doentes estavam equilibrados entre os grupos de tratamento. A média da idade das mulheres era de 54,6 anos (intervalo de 40-65 anos). A maioria das mulheres era caucasiana (80,4%), 17,1% eram negras ou afro-americanas, 0,5% eram asiáticas e 8,5% eram de etnia hispânica ou latina. A população do estudo incluía mulheres pós-menopáusicas com amenorreia espontânea durante ≥ 12 meses consecutivos (62,1%), amenorreia espontânea/histerectomia durante ≥ 6 meses com FSH > 40 UI/l (29,4%) ou ooforectomia uni/bilateral (20,6%). 31,4% já tinham utilizado terapêutica de substituição hormonal (TSH).

Os parâmetros de avaliação primários da eficácia nos estudos OASIS 1 e 2 foram a alteração média na frequência de SVM moderados a graves entre o início do estudo e as semanas 4 e 12, incluindo SVM diurnos e noturnos, medidos utilizando o diário de afrontamentos diários (HFDD; *hot flash daily diary*).

Nos OASIS 1 e 2, as mulheres tratadas com elinzanetant mostraram uma redução estatisticamente significativa na frequência de SVM moderados a graves entre o início do estudo e as semanas 4 e 12, comparado com o placebo. Os resultados da alteração na frequência média de SVM moderados a graves ao longo de 24 horas dos estudos OASIS 1 e 2 estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Alteração média na frequência de SVM moderados a graves entre o início do estudo e as semanas 4 e 12 (OASIS 1 e 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Estudos agrupados (OASIS 1 e 2)	
Parâmetro	Elinzanetant 120 mg (N=199)	Placebo (N=197)	Elinzanetant 120 mg (N=200)	Placebo (N=200)	Elinzanetant 120 mg (N=399)	Placebo (N=397)
Por 24 horas						
Início do estudo						
Média (DP)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Alteração entre o início do estudo e a semana 4						
Média dos MQ (EP)	-7,60 (0,43)	-4,31 (0,43)	-8,58 (0,49)	-5,54 (0,49)	-8,05 (0,34)	-4,94 (0,34)
Diferença na média dos MQ vs placebo (EP)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
IC de 95%	-4,47; -2,10		-4,40; -1,68		-4,06; -2,16	
Valor-p ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Alteração entre o início do estudo e a semana 12						
Média dos MQ (EP)	-8,66 (0,58)	-5,44 (0,59)	-9,72 (0,50)	-6,48 (0,49)	-9,16 (0,39)	-5,97 (0,39)
Diferença na média dos MQ vs placebo (EP)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
IC de 95%	-4,81; -1,63		-4,60; -1,88		-4,26; -2,13	
Valor-p ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	

^a valor-p unilateral ($\alpha = 0,025$)

^b valor-p nominal

IC: intervalo de confiança, média dos MQ: média dos mínimos quadrados estimada por um modelo misto para análise por medidas repetidas da covariância, DP: desvio padrão, EP: erro padrão

Nos OASIS 1 e 2, as mulheres tratadas com elinzanetant mostraram resultados estatisticamente significativos comparado com o placebo para os parâmetros de avaliação secundários principais:

- redução na frequência de SVM moderados a graves entre o início do estudo e a semana 1

- redução da gravidade dos SVM moderados a graves entre o início do estudo e as semanas 4 e 12
- melhoria no *T-score* total do PROMIS SD SF 8b (perturbações do sono) entre o início do estudo e a semana 12
- melhoria na pontuação total do MENQOL (qualidade de vida relacionada com a menopausa) entre o início do estudo e a semana 12

Os resultados dos estudos OASIS 1 e 2 estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros de avaliação secundários principais (OASIS 1 e 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Estudos agrupados (OASIS 1 e 2)	
Parâmetro	Elinzanetant 120 mg (N=199)	Placebo (N=197)	Elinzanetant 120 mg (N=200)	Placebo (N=200)	Elinzanetant 120 mg (N=399)	Placebo (N=397)
Por 24 horas						
Frequência de SVM - início do estudo						
Média (DP)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Frequência de SVM - alteração entre o início do estudo e a semana 1						
Média dos MQ (EP)	-5,13 (0,33)	-2,68 (0,33)	-4,93 (0,39)	-3,28 (0,39)	-5,01 (0,26)	-2,98 (0,26)
Diferença na média dos MQ vs placebo (EP)	-2,45 (0,46)		-1,66 (0,55)		-2,03 (0,37)	
IC de 95%	-3,36; -1,55		-2,73; -0,58		-2,75; -1,31	
Valor-p ^a	< 0,0001		0,0013		< 0,0001 ^b	
Gravidade dos SVM - início do estudo						
Média (DP) ^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)
Gravidade dos SVM - alteração entre o início do estudo e a semana 4						
Média dos MQ (EP) ^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)
Diferença na média dos MQ vs placebo (EP)	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,07)		-0,32 (0,05)	
IC de 95%	-0,51; -0,26		-0,39; -0,011		-0,41; -0,22	
Valor-p ^a	< 0,0001		0,0002		< 0,0001 ^b	
Gravidade dos SVM - alteração entre o início do estudo e a semana 12						
Média dos MQ (EP) ^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)
Diferença na média dos MQ vs placebo (EP)	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,06)	
IC de 95%	-0,64; -0,31		-0,56; -0,20		-0,55; -0,30	
Valor-p ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Por 7 dias						
T-score total do PROMIS SD SF 8b - início do estudo						
Média (DP)	61,0 (7,7)	60,2 (7,2)	61,7 (6,2)	60,7 (7,2)	61,4 (7,0)	60,5 (7,2)
T-score total do PROMIS SD SF 8b - alteração entre o início do estudo e a semana 12						
Média dos MQ (EP)	-10,41 (0,60)	-4,83 (0,62)	-10,28 (0,54)	-5,97 (0,53)	-10,33 (0,40)	-5,39 (0,41)
Diferença na média dos MQ vs placebo (EP)	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
IC de 95%	-7,18; -3,98		-5,77; -2,86		-6,02; -3,85	
Valor-p ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Pontuação total do MENQOL - início do estudo						

Média (DP)	4,56 (1,27)	4,49 (1,31)	4,48 (1,14)	4,49 (1,17)	4,52 (1,20)	4,49 (1,24)
Pontuação total do MENQOL - alteração entre o início do estudo e a semana 12						
Média dos MQ (EP)	-1,36 (0,08)	-0,94 (0,08)	-1,29 (0,09)	-1,00 (0,08)	-1,32 (0,06)	-0,96 (0,06)
Diferença na média dos MQ vs placebo (EP)	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
IC de 95%	-0,64; -0,20		-0,53; -0,07		-0,52; -0,20	
Valor-p ^a	< 0,0001		0,0059		< 0,0001 ^b	

^a valor-p unilateral ($\alpha=0,025$)

^b valor-p nominal

^c notificada nas escalas de 1 (ligeiro) a 3 (grave); os dados de análise *post-hoc* usando os SVM moderados a graves.

IC: intervalo de confiança, Média dos MQ: média dos mínimos quadrados estimada por um modelo misto para análise por medidas repetidas da covariância, MENQOL: *menopause-specific quality of life*, PROMIS SD SF 8b: *patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b*, DP: desvio padrão, EP: erro padrão

Tratamento de SVM moderados a graves causados pela terapêutica endócrina adjuvante (OASIS 4)

A eficácia e a segurança de elinzanetant para o tratamento de SVM moderados a graves causados pela terapêutica endócrina adjuvante foram estudadas num estudo de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (OASIS 4), em mulheres com cancro da mama positivo para recetores hormonais ou em alto risco de o desenvolver. Um total de 474 mulheres foram aleatorizadas segundo um rácio de 2:1 para receberem 120 mg de elinzanetant ou placebo uma vez por dia, ao deitar, durante 12 semanas, seguido de elinzanetant durante 40 semanas, perfazendo um período total de tratamento de até 52 semanas. Destas, 473 mulheres tinham historial de cancro da mama e 1 mulher tinha um risco elevado de desenvolver cancro da mama. No OASIS 4, foram incluídas mulheres que tinham, pelo menos, 35 SVM moderados a graves, incluindo SVM à noite, por semana. Todas as mulheres receberam terapêutica endócrina adjuvante concomitante com tamoxifeno (55,4%) ou inibidores da aromatase (44,6% p. ex., anastrozol), ambos com ou sem a utilização de análogos da GnRH.

Os dados demográficos das doentes eram, em geral, equilibrados entre os grupos de tratamento. A média da idade das mulheres era de 51,0 anos (intervalo de 28-70 anos) com 18 mulheres (3,8%) com 65 anos de idade ou mais. A maioria das mulheres era caucasiana (88,2%), 1,5% eram negras ou afro-americanas, 0,4% eram asiáticas e 2,5% eram de etnia hispânica ou latina. A população do estudo incluía mulheres com histerectomia anterior (12,4%) ou ooforectomia uni/bilateral anterior (12,2%).

Das 474 mulheres, 321 (67,7%) foram classificadas como mulheres sem potencial para engravidar e 153 (32,3%) foram classificadas como mulheres com potencial para engravidar (MPE). Entre as mulheres classificadas como MPE, era exigida a utilização de um método contraceptivo altamente eficaz.

Os parâmetros de avaliação primários da eficácia foram a alteração média na frequência de SVM moderados a graves entre o início do estudo e as semanas 4 e 12, incluindo SVM diurnos e noturnos, medidos utilizando o HFDD.

No OASIS 4, as mulheres tratadas com elinzanetant mostraram uma redução estatisticamente significativa na frequência de SVM moderados a graves entre o início do estudo e as semanas 4 e 12, comparado com o placebo, com um efeito estável até à semana 50. Os resultados da alteração na frequência média de SVM moderados a graves ao longo de 24 horas do estudo OASIS 4 estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Alteração média na frequência de SVM moderados a graves entre o início do estudo e as semanas 4 e 12 (OASIS 4)

	OASIS 4	
Parâmetro	Elinzanetant 120 mg (N=316)	Placebo (N=158)
Por 24 horas		
Início do estudo		
Média (DP)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Alteração entre o início do estudo e a semana 4		
Média dos MQ (EP)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
Diferença na média dos MQ vs placebo (EP)	-3,48 (0,44)	
IC de 95%	-4,35; -2,61	
Valor-p ^a	< 0,0001	
Alteração entre o início do estudo e a semana 12		
Média dos MQ (EP)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
Diferença na média dos MQ vs placebo (EP)	-3,38 (0,43)	
IC de 95%	-4,21; -2,54	
Valor-p ^a	< 0,0001	

^a valor-p unilateral ($\alpha = 0,025$)

IC: intervalo de confiança, Média dos MQ: média dos mínimos quadrados estimada por um modelo misto para análise por medidas repetidas da covariância, DP: desvio padrão, EP: erro padrão

No OASIS 4, as mulheres tratadas com elinzanetant mostraram resultados estatisticamente significativos comparado com o placebo para os parâmetros de avaliação secundários principais:

- melhoria no *T-score* total do PROMIS SD SF 8b (perturbações do sono) entre o início do estudo e a semana 12,
- melhoria na pontuação total do MENQOL (qualidade de vida relacionada com a menopausa) entre o início do estudo e a semana 12.

Os respetivos resultados do OASIS 4 são consistentes com os resultados apresentados em doentes com SVM moderados a graves associados à menopausa (OASIS 1 e 2). Os resultados dos parâmetros de avaliação secundários principais do OASIS 4 estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Parâmetros de avaliação secundários principais (OASIS 4)

	OASIS 4	
Parâmetro	Elinzanetant 120 mg (N=316)	Placebo (N=158)
Por 7 dias		
T-score total do PROMIS SD SF 8b - início do estudo		
Média (DP)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
T-score total do PROMIS SD SF 8b - alteração entre o início do estudo e a semana 12		
Média dos MQ (EP)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
Diferença na média dos MQ vs placebo (EP)	-6,12 (0,70)	
IC de 95%	-7,49; -4,75	
Valor-p ^a	< 0,0001	
Pontuação total do MENQOL - início do estudo		
Média (DP)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
Pontuação total do MENQOL - alteração entre o início do estudo e a semana 12		
Média dos MQ (EP)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
Diferença na média dos MQ vs placebo (EP)	-0,68 (0,10)	
IC de 95%	-0,88; -0,48	
Valor-p ^a	< 0,0001	

^a valor-p unilateral

IC: intervalo de confiança, Média dos MQ: média dos mínimos quadrados estimada por um modelo misto para análise por medidas repetidas da covariância, MENQOL: *menopause-specific quality of life*, PROMIS SD SF 8b: *patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b*, DP: desvio padrão, EP: erro padrão

Segurança endometrial

A segurança endometrial de elinzanetant foi avaliada principalmente no estudo clínico OASIS 3 através de ecografia transvaginal e de 142 biopsias do endométrio realizadas às 52 semanas de tratamento com elinzanetant. A ecografia transvaginal não revelou aumento da espessura do endométrio. Não se verificaram casos de hiperplasia ou malignidade do endométrio, com base nas biopsias endometriais.

Segurança mamária

No estudo OASIS 4, a taxa de recorrência de cancro da mama relatada foi 0,4% para o uso de tamoxifeno e 1,9% para o uso de inibidores de aromatase comparado com 3,4% e 2,1%, respetivamente, na literatura publicada.

Segurança óssea

A segurança óssea de elinzanetant foi avaliada em 343/628 mulheres no estudo OASIS 3 através de medições da densidade mineral óssea (DMO). Após 52 semanas de tratamento, a alteração percentual média observada desde o início do estudo na DMO com elinzanetant foi comparável à do placebo e estava dentro das alterações esperadas por ano relacionadas com a idade.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lynkuet em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de SVM moderados a graves associados à menopausa ou causados pela terapêutica endócrina adjuvante relacionada com o cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As cápsulas moles de elinzanetant mostram um aumento da $C_{\max}$ proporcional à dose no intervalo posológico de 25 mg a 600 mg. A AUC aumenta proporcionalmente à dose no intervalo posológico de 25 mg a 120 mg e mais do que proporcionalmente à dose no intervalo posológico de 160 mg a 600 mg.

As concentrações plasmáticas no estado estacionário de elinzanetant foram alcançadas 5 – 7 dias após a toma diária, com uma acumulação < 2 vezes.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de elinzanetant é de 52%.

Administrando 120 mg de elinzanetant com alimentos reduz a $C_{\max}$ em 60-70% e a $AUC_{(0-24)}$ em 20-40%, mas nenhum efeito na AUC foi observado. A $t_{\max}$ mudou de 1-1,5 horas sob condições de jejum para 3-4 horas sob condições pós-prandial. O efeito de alimentos não é expectável que tenha relevância clínica para a eficácia. Lynkuet pode ser administrado com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

A ligação de elinzanetant às proteínas plasmáticas é elevada (> 99%) e é afetada pela flutuação circadiana. O rácio sangue/plasma situa-se entre 0,6 e 0,7. O volume de distribuição médio após administração intravenosa no estado estacionário (V_{ss}) de elinzanetant é de 137 l, indicando uma extensa distribuição extravascular. A exposição ao elinzanetant no cérebro humano foi demonstrada por estudos clínicos com tomografia por emissão de positrões (PET).

Biotransformação

O elinzanetant é metabolizado principalmente pela CYP3A4 com a produção de 3 metabolitos ativos (M30/34 [13,7%], M27 [7,6%], M18/21 [4,9%]). Elinzanetant também é metabolizado em menor grau pela CYP3A5 e UGTs. Os metabolitos ativos têm uma potência semelhante para os recetores NK-1 e NK-3 humanos, comparado com o elinzanetant, e contribuem < 50% para o efeito farmacológico. O rácio no plasma destes metabolitos em relação à molécula mãe é de aproximadamente 0,39.

Eliminação

O elinzanetant é eliminado principalmente através de metabolismo. A clearance de elinzanetant após uma única dose intravenosa é de 8,77 l/h. Após a administração oral de elinzanetant, aproximadamente 90% da dose foi excretada com as fezes (principalmente sob a forma de metabolitos) e menos de 1% com a urina. A semivida de elinzanetant é de aproximadamente 45 horas em mulheres com SVM após doses múltiplas e, 11,2 a 33,8 horas em voluntárias saudáveis após uma dose única.

Proteína transportadora

In vitro, o elinzanetant é um substrato da proteína transportadora glicoproteína-P (gp-P). Não é de esperar qualquer interação clinicamente relevante com inibidores e indutores da gp-P, devido à elevada permeabilidade de elinzanetant através das membranas e a sua principal eliminação através do metabolismo.

Compromisso hepático

Num estudo de farmacocinética clínica, após a administração de múltiplas doses de 120 mg de elinzanetant a doentes com compromisso hepático crónico de Classe A de Child-Pugh (ligeiro), a $C_{\max}$ média de elinzanetant aumentou 1,2 vezes e a $AUC_{(0-24)}$ aumentou 1,5 vezes, relativamente a voluntárias saudáveis com função hepática normal. Em doentes com compromisso hepático crónico de Classe B de Child-Pugh (moderado), a $C_{\max}$ e a $AUC_{(0-24)}$ médias de elinzanetant aumentaram 2,3 vezes.

O elinzanetant não foi estudado em doentes com compromisso hepático crónico de Classe C de Child-Pugh (grave).

Compromisso renal

Num estudo de farmacocinética clínica, após a administração de uma dose única de 120 mg de elinzanetant a doentes com compromisso renal moderado (TFGe 30 - 59 ml/min/1,73 m²), a $C_{\max, \text{unbound}}$ média de elinzanetant aumentou 2,3 vezes e a AUC_{unbound} aumentou 2,2 vezes. Em doentes com compromisso renal grave (TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m²), a $C_{\max, \text{unbound}}$ e a AUC_{unbound} médias de elinzanetant aumentaram 1,9 vezes.

O elinzanetant não foi estudado em doentes com doença renal terminal (TFGe < 15 ml/min/1,73 m²).

Efeitos da idade, raça e peso corporal

Não existem nenhuns efeitos relevantes clínicos na idade (22 a 75 anos), raça (Caucasiana, Negra ou Afro-americana, Asiática), e peso corporal (45 a 129 kg) na farmacocinética de elinzanetant.

Potencial de inibição e indução de enzimas e transportadores

Os estudos *in vitro* indicaram que em concentrações intestinais máximas, elinzanetant é um inibidor da CYP3A4 e das proteínas transportadoras glicoproteína-P (gp-P) e BCRP. Em concentrações da veia porta máximas, elinzanetant é um inibidor de OATP1B1 e 1B3. Em concentrações sistémicas máximas, elinzanetant é um inibidor direto e dependente do tempo da CYP3A4 e um inibidor das proteínas transportadoras glicoproteína-P (gp-P) e BCRP, OATP1B3, e MATE1. Elinzanetant não é um indutor via AhR, CAR, ou PXR em concentrações clinicamente relevantes.

Os estudos clínicos foram realizados para investigar o potencial de inibição de elinzanetant relativo à CYP3A4 (administração única e repetida com elinzanetant) e às proteínas transportadoras gp-P (etexilato de dabigatran) e BCRP, OATP1B1 e 1B3 (rosuvastatina). Elinzanetant é um inibidor fraco da CYP3A4 usando midazolam como substrato de referência ($C_{\max}$ aumentou 1,1 a 1,5 vezes e a AUC aumentou de 1,4 a 1,8 vezes). Elinzanetant não afetou a farmacocinética (PK) de etexilato de dabigatran que foi usado como substrato de referência da gp-P. Elinzanetant aumentou a PK de rosuvastatina (substrato de BCRP, OATP1B1 e 1B3) 1,2 a 1,3 vezes.

Nenhum estudo clínico dedicado à interação medicamentosa (DDI) foi realizado relativamente a MATE1. Contudo, nenhum efeito da clearance da creatinina foi observado num estudo clínico em dosagens supratrapêuticas de 600mg. No geral, isto indica que o potencial de interação observado *in vitro* não é relevante clinicamente.

No estudo OASIS 4, as amostras de sangue escassas foram recolhidas e as concentrações de tamoxifeno e os seus metabolitos (N-desmetiltamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno e endoxifeno) foram investigadas. Nenhum efeito nas concentrações plasmáticas em estado estacionário de tamoxifeno e os seus metabolitos foi observado quando coadministrado com elinzanetant.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, fototoxicidade, genotoxicidade e potencial para abuso.

Toxicidade sistêmica

Foram realizados estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos *cynomolgus*.

Em ratos fêmea, a administração diária de elinzanetant durante 4 semanas com doses que representam 40 vezes a $AUC_{(0-24)}$ com a dose terapêutica humana revelaram mucificação do epitélio vaginal, atrofia uterina e corpos lúteos persistentes.

Num estudo único de 13 semanas em ratos com toma duas vezes por dia, a administração diária de elinzanetant com doses que representam 4 vezes (machos) ou 7 vezes (fêmeas) a $AUC_{(0-24)}$ com a dose terapêutica humana levou a contrações musculares involuntárias desde o dia 24 em 10/88 animais, que mais tarde também tiveram convulsões a partir do dia 34. No mesmo estudo, a administração diária de elinzanetant com doses que representam 16 vezes ou mais a $AUC_{(0-24)}$ com a dose terapêutica humana revelaram degenerescência e necrose do músculo esquelético. Foram igualmente observadas convulsões num estudo de 2 anos em ratos com doses representando 20 vezes ou mais a $AUC_{(0-24)}$ com a dose terapêutica humana.

Em macacos *cynomolgus*, a administração diária de elinzanetant durante 39 semanas com toma duas vezes por dia com doses iguais ou superiores a 60 mg/kg/dia revelou redução da atividade ovárica cíclica. No mesmo estudo, a administração de elinzanetant com 80 mg/kg/dia revelou diarreia. Não foi observada diarreia com uma dose inferior de 60 mg/kg/dia, apesar de uma exposição sistêmica 1,8 vezes superior.

Embriotoxicidade/teratogenicidade/toxicidade reprodutiva

Em estudos de desenvolvimento embriofetal com elinzanetant em ratos e coelhos, não se constataram evidências de toxicidade embriofetal com doses que resultam em exposições 16 vezes e 1 vez a $AUC_{(0-24)}$ com a dose terapêutica humana, respetivamente.

No estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos fêmea, foi observado um aumento da percentagem de perdas de embriões pré-implantação e pós-implantação, resultando na diminuição do tamanho das ninhadas, e pesos corporais fetais inferiores com a dose que resulta em exposições 16 vezes a $AUC_{(0-24)}$ com a dose terapêutica humana. Estes efeitos não foram observados após administrações que resultam em 4 vezes a $AUC_{(0-24)}$ com a dose terapêutica humana.

Nos estudos de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos, as fêmeas F_0 revelaram perdas pós-implantação, aumento da duração da gestação, atrasos no parto e distocia, bem como peso inferior das crias com doses que resultam em 23 vezes a $AUC_{(0-24)}$ com a dose terapêutica humana (margem de segurança 6,7 vezes superior ao NOAEL). Foi observado um aumento na perda total de ninhadas e a correspondente redução da viabilidade das crias no dia 5 pós-natal, no intervalo da exposição terapêutica humana.

Após a administração de elinzanetant radiomarcado a ratos fêmea lactantes, cerca de 6% da dose de elinzanetant foi excretada no leite.

Em ratos, observou-se uma redução na produção de leite das fêmeas com doses clinicamente relevantes.

Carcinogenicidade

Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos com elinzanetant em ratos, foi notificado um aumento de neoplasmas e linfomas uterinos. Este achado foi observado com uma dose, pelo menos, 29 vezes a $AUC_{(0-24)}$ total com a dose terapêutica humana e, por isso, não é considerado clinicamente relevante. Estes efeitos não foram observados com uma dose que representa 7 vezes a $AUC_{(0-24)}$ total com a dose terapêutica humana. O aumento da incidência de neoplasmas uterinos em ratos fêmea idosos a passar por senescência reprodutiva, com redução pronunciada do peso corporal, assemelha-se aos efeitos observados em estudos de restrição alimentar em ratos e na hipoprolactinemia crónica induzida por fármacos, um modo de ação específico dos ratos, que não é relevante para o ser humano.

Não foram observados neoplasmas relacionados com o fármaco até à dose mais elevada de 3 vezes (machos) ou 2 vezes (fêmeas) a AUC₍₀₋₂₄₎ com a dose terapêutica humana no estudo de carcinogenicidade de 26 semanas com elinzanetant em ratinhos transgénicos.

Avaliação dos riscos ambientais (ERA)

Os estudos de avaliação dos riscos ambientais mostraram que o elinzanetant pode representar um risco para o ambiente aquático (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

todo-*rac*-Alfatocoferol (E 307)
Macrogolgliceridos de caprilocápricos
Monocaprilocaprato de glicerilo
Monoleato de glicerilo (E 471)
Polissorbato 80 (E 433)

Invólucro da cápsula

Gelatina
Mistura de sorbitol líquido, parcialmente desidratado (E 420) - glicerol (E 422)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Trigliceridos de cadeia média
Solução de fosfatidilcolina a 53% em trigliceridos de cadeia média
Dióxido de titânio (E 171)

Tinta de impressão

Macrogol 400 (E 1521)
Ftalato de acetato de polivinilo
Propilenoglicol (E 1520)
Dióxido de titânio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PCTFE-Alumínio/PET/papel contendo 12 cápsulas moles (6 × 2 como dose unitária). Cada embalagem contém 24 ou 60 cápsulas moles.

Cada embalagem múltipla contém 180 (3 embalagens de 60) cápsulas moles.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente (ver secção 5.3). Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1991/001 – Lynkuet 60 mg – 24 cápsulas moles
EU/1/25/1991/002 – Lynkuet 60 mg – 60 cápsulas moles
EU/1/25/1991/003 – Lynkuet 60 mg – 180 cápsulas moles

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR - EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO A BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lynkuet 60 mg cápsulas moles
elinzanetant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 60 mg de elinzanetant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sorbitol. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula mole (cápsula)

Embalagem múltipla: 180 (3 embalagens de 60) cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não cortar, mastigar ou esmagar as cápsulas.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1991/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lynkuet

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR - EMBALAGEM INTERMÉDIA (SEM A BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lynkuet 60 mg cápsulas moles
elinzanetant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 60 mg de elinzanetant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sorbitol. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula mole (cápsula)

Parte de uma embalagem para 3 meses, contém 60 cápsulas moles. Não se destina a venda individual.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não cortar, mastigar ou esmagar as cápsulas.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1991/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lynkuet

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (INCLUINDO A BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lynkuet 60 mg cápsulas moles
elinzanetant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 60 mg de elinzanetant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sorbitol. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula mole (cápsula)

24 cápsulas moles
60 cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não cortar, mastigar ou esmagar as cápsulas.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lynkuet

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER EM DOSE UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lynkuet 60 mg cápsulas
elinzanetant

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Lynkuet 60 mg cápsulas moles elinzanetant

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lynkuet e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lynkuet
3. Como tomar Lynkuet
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lynkuet
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lynkuet e para que é utilizado

Lynkuet contém a substância ativa elinzanetant. Lynkuet é um medicamento não hormonal.

É utilizado para tratar **sintomas vasomotores moderados a graves**:

- associados à menopausa;
 - causados pela chamada terapêutica endócrina adjuvante para o cancro da mama.
- Estes são medicamentos anti-hormonais (tais como o tamoxifeno ou o anastrozol) que previnem o cancro de reaparecer após tratamento oncológico.

Os sintomas vasomotores são sensações súbitas de calor ou calor intenso, principalmente na face, pescoço e peito, e suores durante o dia ou noite, também conhecidos por afrontamentos ou suores noturnos.

Como atua o Lynkuet

A substância ativa do Lynkuet, o elinzanetant, atua ao bloquear a atividade de determinadas células nervosas do cérebro, os chamados neurónios kisspeptina/neuroquinina B/dinorfina, que estão envolvidos na regulação da temperatura corporal e do sono. Ao bloquear estas células nervosas, o Lynkuet ajuda a controlar os afrontamentos e os suores noturnos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Lynkuet

Não tome Lynkuet se

- tem alergia ao elinzanetant ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6.
- está grávida ou se pensa estar grávida.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lynkuet, se

- estiver a tomar determinados medicamentos que impedem a enzima hepática CYP3A4 de funcionar normalmente. Estes medicamentos podem fazer com que Lynkuet permaneça mais tempo no seu corpo, o que pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis. Exemplos são os medicamentos utilizados para tratar infeções, como o itraconazol, a claritromicina, o ritonavir ou o cobicistate, ou para tratar o cancro da mama, como o ribociclib.
- estiver a fazer terapêutica de substituição hormonal com estrogénios (medicamentos utilizados para tratar os sintomas de deficiência de estrogénio).

Se não tem a certeza se está a tomar estes medicamentos, fale com o seu médico.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Lynkuet

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos com ou sem receita médica, ou medicamentos de venda livre, tais como vitaminas, suplementos alimentares ou medicamentos à base de plantas.

Alguns medicamentos podem influenciar a forma como Lynkuet atua ou Lynkuet pode influenciar a forma como esses medicamentos atuam. Estes podem incluir medicamentos para:

- tratar infeções fúngicas ou bacterianas, tais como itraconazol, claritromicina, eritromicina, ciprofloxacina, fluconazol;
- tratar infeções pelo VIH, tais como ritonavir, cobicistate;
- tratar o cancro da mama, tais como ribociclib;
- tratar a tensão arterial elevada, dores no peito e batimentos cardíacos acelerados, como o verapamilo;
- prevenir a rejeição de órgãos após um transplante, tais como ciclosporina, tacrolímus;
- tratar a dor de longa duração, tal como o fentanilo.

Lynkuet com alimentos e bebidas

Não coma toranja ou beba sumo de toranja enquanto estiver a tomar este medicamento. Isto porque a toranja também impede a enzima CYP3A4 de funcionar normalmente e pode fazer com que Lynkuet permaneça mais tempo no seu corpo. Isto pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis.

Gravidez e amamentação

Não tome este medicamento se está grávida ou se pensa estar grávida.

Se pode engravidar, você ou o seu parceiro devem utilizar um método contraceutivo eficaz para evitar a gravidez enquanto estiver a tomar este medicamento. Pergunte ao seu médico qual é o melhor método contraceutivo para si.

Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, pare de o tomar e fale com o seu médico.

Se está a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Caso se sinta cansada ou sonolenta enquanto estiver a tomar este medicamento, redobre o cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

Lynkuet contém sorbitol

Este medicamento contém 71 mg de sorbitol em cada cápsula. O sorbitol é uma fonte de frutose. O sorbitol pode afetar a eficácia de atuação de outros medicamentos orais quando os toma ao mesmo tempo.

3. Como tomar Lynkuet

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Deve tomar uma dose (2 cápsulas) deste medicamento todos os dias ao deitar.

Fale com o seu médico se:

- tomar este medicamento juntamente com outros medicamentos.
- tiver problemas de rins.

O seu médico poderá reduzir a sua dose diária para apenas 1 cápsula por dia ao deitar.

Engula a(s) cápsula(s) inteira(s) com um copo de água. Não corte, mastigue ou esmague a(s) cápsula(s) devido à sua formulação oleosa.

Se tomar mais Lynkuet do que deveria

Tomar demasiado Lynkuet pode aumentar a probabilidade ou a intensidade dos efeitos indesejáveis. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tomou uma quantidade excessiva deste medicamento.

Caso se tenha esquecido de tomar Lynkuet

Caso se esqueça de uma dose ao deitar, tome a dose seguinte conforme o planeado, no dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Se parar de tomar Lynkuet

Não pare de tomar Lynkuet, a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. Se quer parar de tomar este medicamentos antes de terminar o tratamento, fale primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Em doentes com sintomas vasomotores moderados a graves associados à menopausa, observaram-se os seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor abdominal
- diarreia
- tonturas
- cansaço
- dor de cabeça
- espasmos musculares
- erupção na pele
- sonolência

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento dos níveis de certas enzimas hepáticas (ALT ou AST)
- aumento da sensibilidade da pele ao sol

Em doentes com sintomas vasomotores moderados a graves causados por terapêutica endócrina adjuvante, observaram-se os seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- cansaço

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- depressão, humor depressivo
- diarreia
- aumento dos níveis de certas enzimas hepáticas (ALT)
- tonturas
- perda de cabelo
- espasmos musculares
- sonolência
- sensação de girar

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento dos níveis de certas enzimas hepáticas (AST)
- aumento da sensibilidade da pele ao sol

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lynkuet

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e em cada blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lynkuet

- A substância ativa é o elinzanetant. Cada cápsula mole contém 60 mg de elinzanetant.
- Os outros componentes são todo-*rac*-Alfatocoferol (E 307), macrogol glicéridos de caprilocápricos, gelatina, monocaprilocaprato de glicerilo, monoleato de glicerilo (E 471), óxido de ferro vermelho (E 172), óxido de ferro amarelo (E 172), macrogol 400 (E 1521), triglicéridos de cadeia média, mistura de sorbitol líquido parcialmente desidratado (E 420) - glicerol (E 422), solução de fosfatidilcolina a 53% em triglicéridos de cadeia média, polissorbato 80 (E 433), ftalato de acetato de polivinilo, propilenoglicol (E 1520), dióxido de titânio (E 171).

Ver “Lynkuet contém sorbitol” na secção 2 para mais informação.

Qual o aspeto de Lynkuet e conteúdo da embalagem

As cápsulas moles (cápsulas) são vermelhas opacas e oblongas. Estão marcadas com “EZN60” impresso a branco.

São fornecidas em blisters de PVC/PCTFE-Alumínio/PET/papel em embalagens com 24 ou 60 ou como embalagem múltipla com 180 (3 embalagens de 60) cápsulas moles. Cada blister contém 6 × 2 cápsulas como dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

Fabricante

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.