

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lynkuet 60 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține elinzanetant 60 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă moale conține 71 mg sorbitol (E 420).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale (capsulă)

Alungită, de culoare roșu opac, cu lungimea de aproximativ 24 mm și diametrul de 11 mm, cu „EZN60” imprimat cu alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lynkuet este indicat pentru tratamentul simptomelor vasomotorii (SVM) moderate până la severe:

- asociate cu menopauza (vezi pct. 5.1)
- cauzate de terapia endocrină adjuvantă (TEA) asociată cu cancerul de sân (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza zilnică recomandată este de 120 mg elinzanetant (două capsule de 60 mg), administrată înainte de culcare.

Beneficiile tratamentului simptomatic trebuie evaluate periodic (de exemplu, în timpul asistenței medicale de rutină și/sau de monitorizare a cancerului), întrucât necesitatea tratamentului poate varia de la o persoană la alta sau se poate modifica în timp.

Administrare concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A4

Doza zilnică recomandată în cazul administrării cu inhibitori moderați ai CYP3A4 este de 60 mg elinzanetant (o capsulă de 60 mg) înainte de culcare (vezi pct. 4.5). După oprirea administrării unui inhibitor moderat (după 3-5 timpi de înjumătățire plasmatică ai inhibitorului), elinzanetant trebuie utilizat în doza uzuală de 120 mg o dată pe zi.

Doză omisă

În cazul în care se omite o doză, doza următoare trebuie administrată conform programului, în ziua următoare.

Pacientele nu trebuie să administreze 2 doze în aceeași zi pentru a compensa o doză omisă.

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea elinzanetant la femei cu vârsta peste 65 ani nu au fost stabilite. La această grupă de paciente nu se poate face nicio recomandare de doză.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la paciente cu insuficiență hepatică cronică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh).

Utilizarea elinzanetant nu este recomandată la paciente cu insuficiență hepatică cronică moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) sau severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

La pacientele cu insuficiență renală moderată până la severă (RFG_e sub 60 ml/min/1,73 m²) doza zilnică recomandată este de 60 mg elinzanetant (o capsulă de 60 mg) înainte de culcare (vezi pct. 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei la paciente cu insuficiență renală ușoară (RFG_e 60 - 89 ml/min/1,73 m²).

Copii și adolescenți

Elinzanetant nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația SVM moderate până la severe asociate cu menopauza sau cauzate de TEA.

Mod de administrare

Lynkuet este indicat administrării orale.

Capsulele trebuie administrate pe cale orală, o dată pe zi, înainte de culcare.

Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă. Capsulele nu trebuie tăiate, mestecate sau zdrobite, întrucât conțin o soluție uleioasă.

Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2), dar nu trebuie administrate cu grepfrut sau suc de grepfrut (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină cunoscută sau suspectată (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizare concomitentă cu alte medicamente

Inhibitorii izoformei 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4) pot scădea clearance-ul elinzanetant, ceea ce duce la o creștere a expunerii. Utilizarea elinzanetant concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A4, reduceți doza de elinzanetant (vezi pct. 4.5)

Elinzanetant în asociere cu alte tratamente împotriva cancerului de sân

Utilizarea elinzanetant a fost evaluată în cazul asocierii cu TEA constând din inhibitori de aromatază sau tamoxifen, cu sau fără agoniști GnRH. Decizia de a trata cu elinzanetant femeile cărora li se

administrează alte medicamente decât cele evaluate în studiile clinice trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc.

Administrarea concomitentă a terapiei de substituție hormonală (TSH) cu estrogeni pentru tratarea SVM asociate cu menopauza

Administrarea concomitentă de elinzanetant și TSH cu estrogeni nu a fost studiată și, prin urmare, nu este recomandată. Preparatele vaginale locale pot fi utilizate.

Excipient cu efect cunoscut

Sorbitol

Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând sorbitol (sau fructoză) și al aportului alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie luate în considerare. Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente cu administrare orală atunci când sunt administrate concomitent.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra elinzanetant

Elinzanetant este metabolizat prin intermediul CYP3A4 și este un substrat pentru proteina transportoare a glicoproteinei P (gp-P).

Inhibitori ai CYP3A4 (substanțe care cresc expunerea la elinzanetant)

Administrarea concomitentă a unor doze zilnice multiple de itraconazol (200 mg), un inhibitor puternic al CYP3A4 și al gp-P, și elinzanetant 120 mg a dus la o creștere de aproximativ 3,3 ori a C_{max} și de între 4,6 și 6,3 ori a ariei de sub curbă (ASC) ale elinzanetant.

Predicțiile de modelare farmacocinetică pe bază fiziologică (FCBF) după administrarea elinzanetant 120 mg concomitent cu inhibitorul moderat al CYP3A4 eritromicină au evidențiat o creștere de 3 ori a ASC și de 2 ori a C_{max} ale elinzanetant. Predicțiile FCBF după administrarea elinzanetant 60 mg concomitent cu inhibitorul moderat al CYP3A4 eritromicină au evidențiat o creștere de 1,4 ori a ASC și nicio creștere a C_{max} comparativ cu elinzanetant 120 mg administrat în monoterapie. Predicțiile FCBF după administrarea elinzanetant 120 mg concomitent cu inhibitorul slab al CYP3A4 cimetidină au evidențiat o creștere de 1,5 ori a ASC și de 1,3 ori a C_{max} ale elinzanetant.

Elinzanetant nu trebuie utilizat împreună cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu itraconazol, claritromicină, ritonavir, cobicistat sau ribociclib) (vezi pct. 4.4).

Utilizarea concomitentă a elinzanetant cu grepfrut (suc) nu este recomandată.

Dacă este utilizat concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu eritromicină, ciprofloxacina, fluconazol, verapamil), doza zilnică de elinzanetant este de 60 mg (vezi pct. 4.2).

Nu este necesară ajustarea dozei pentru inhibitorii slabi ai CYP3A4.

Efectul elinzanetant asupra altor medicamente

Elinzanetant este un inhibitor slab al CYP3A4. Administrarea concomitentă de midazolam, un substrat sensibil al CYP3A4, și a unor doze zilnice multiple de elinzanetant 120 mg a dus la o creștere de 1,5 ori a C_{max} și de 1,8 ori a ASC ale midazolam.

Este necesară prudență în cazul administrării concomitente de elinzanetant și substraturi sensibile ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (de exemplu ciclosporină, fentanil sau tacrolimus). Trebuie respectate recomandările respective din informațiile referitoare la medicament aferente acestor substraturi ale CYP3A4.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Lynkuet este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Dacă apare o sarcină în timpul tratamentului cu Lynkuet, tratamentul trebuie oprit.

Datele provenite din utilizarea elinzanetant la femeile gravide sunt inexistente sau sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului. Contraceptive non-hormonale sunt recomandate pentru această grupă de pacienți.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă elinzanetant/metaboliții acestuia se excretează în laptele uman. Datele de farmacocinetică disponibile la animale au evidențiat excreția elinzanetant/metaboliților în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Lynkuet, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul elinzanetant asupra fertilității la om.

În cadrul studiului de fertilitate efectuat la femele de șobolan, elinzanetant nu a afectat fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Elinzanetant are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Somnolența și oboseala constituie reacții adverse potențiale la elinzanetant. Prin urmare, femeilor trebuie să li se recomande să fie atente atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje dacă prezintă astfel de reacții în timpul tratamentului cu elinzanetant (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente ($\geq 5\%$) în cazul elinzanetant sunt:

- pentru SVM asociate cu menopauza: cefalee (7,8%) și oboseală (5,0%)
- pentru SVM cauzate de TEA: oboseală (14,2%), somnolență (9,5%), diaree (7,1%), depresie (6,2%) și spasme musculare (5,2%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Profilul de siguranță al elinzanetant se bazează pe date provenite de la femei cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de 120 mg elinzanetant:

- 1113 femei tratate cu SVM asociate cu menopauza în 3 studii clinice de fază III (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3 și 1 studiu clinic de fază II (SWITCH-1) și
- 465 femei tratate cu SVM cauzate de TEA într-un studiu clinic de fază III separat (OASIS 4).

Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul 1. Acestea sunt clasificate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe MedDRA.

Reacțiile adverse sunt grupate în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	SVM asociate cu menopauza	SVM cauzate de TEA
Tulburări psihice	Frecvente		Depresie Stare depresivă
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeală Cefalee Somnolență	Amețeală Somnolență Vertij
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Durere abdominală Diaree	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Frecvente		Creștere a valorii alaninaminotransferazei (ALT)*
	Mai puțin frecvente	Creștere a valorii alaninaminotransferazei (ALT)* Creștere a valorii aspartataminotransferazei (AST)*	Creștere a valorii aspartataminotransferazei (AST)*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie	Alopecie
	Mai puțin frecvente	Reacții de fotosensibilitate*	Reacții de fotosensibilitate*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare	Spasme musculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente		Oboseală
	Frecvente	Oboseală	

* vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de fotosensibilitate

În cadrul datelor cumulate privind siguranța, timp de până la 52 de săptămâni, au fost raportate reacții de fotosensibilitate la 0,4% dintre pacientele tratate cu elinzanetant și la 0,1% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo.

În studiul OASIS 4, timp de până la 52 săptămâni, au fost raportate reacții de fotosensibilitate la 0,9% dintre pacientele tratate cu elinzanetant și la 0,6% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo.

Creștere a valorilor ALT și AST

În cadrul datelor cumulate privind siguranța, timp de până la 52 de săptămâni, termenul „creștere a valorii ALT” a fost raportat la 0,6% dintre pacientele tratate cu elinzanetant și la 0,5% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo. Termenul „creștere a valorii AST” a fost raportat la 0,4% dintre pacientele tratate cu elinzanetant și la 0,5% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo. În studiul OASIS 4, timp de până la 52 de săptămâni, termenul „creștere a valorii ALT” a fost raportat la 1,1% dintre pacientele tratate cu elinzanetant și la 0,6% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo. Termenul „creștere a valorii AST” a fost raportat la 0,6% dintre pacientele tratate cu elinzanetant și la niciuna dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studii clinice efectuate la voluntari sănătoși au fost testate doze unice de elinzanetant de până la 600 mg.

Reacțiile adverse la doze mai mari au fost similare celor observate la doza terapeutică, dar au survenit puțin mai des și cu o intensitate moderat mai crescută. Siguranța și tolerabilitatea unor doze multiple administrate o dată pe zi, de până la 240 mg, în decurs de 5 zile, au fost similare celor observate la doza zilnică recomandată de elinzanetant 120 mg.

În caz de supradozaj, pacienta trebuie monitorizată îndeaproape și trebuie avut în vedere tratamentul de susținere în funcție de semne și simptome.

Nu există un antidot specific pentru Lynkuet.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte preparate ginecologice, alte preparate ginecologice, codul ATC: G02CX07

Mecanism de acțiune

Elinzanetant este un antagonist non-hormonal, selectiv al receptorilor neurokininelor 1 (NK-1) și 3 (NK-3). Blochează receptorii NK-1 și NK-3 care acționează asupra neuronilor kisspeptină/neurokinină B/dinorfină (KNDy), ceea ce implică că normalizează activitatea neuronală implicată în termoreglare și reglarea somnului.

Efecte farmacodinamice

Nu s-a observat o prelungire relevantă clinic a intervalului QTc după o singură administrare orală de elinzanetant în doze de până la 5 ori mai mari decât doza maximă recomandată.

La femeile sănătoase aflate la premenopauză, cărora li s-a administrat elinzanetant pe parcursul a 21 de zile, rezultatele au indicat modificări ale concentrațiilor plasmatice ale hormonilor sexuali (adică reduceri ale LH, estradiolului și progesteronului, asociate cu doza) și prelungirea ciclului menstrual. Modificările observate la nivelul hormonilor sexuali feminini sunt în concordanță cu efectele farmacologice anticipate ale elinzanetant asupra neuronilor hipotalamici kisspeptină /neurokinină B/dinorfină.

La femeile aflate la postmenopauză tratate cu elinzanetant a fost observată o scădere tranzitorie a nivelurilor de hormon luteinizant (LH). Nu au fost observate modificări semnificative în ceea ce privește nivelurile de estrogen, hormon de stimulare foliculară (FSH) și de testosteron la această grupă de pacienți. Aceste efecte nu au relevanță clinică.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul SVM moderate până la severe asociate cu menopauza (OASIS 1-3)

Eficacitatea și siguranța elinzanetant în tratamentul SVM moderate până la severe asociate cu menopauza au fost studiate în 3 studii multicentrice de fază III randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo (OASIS 1, 2 și 3).

În studiile OASIS 1 și 2 au fost randomizate în total 796 femei aflate la postmenopauză în raport de 1:1 pentru a primi 120 mg elinzanetant sau placebo o dată pe zi înainte de culcare timp de 12 săptămâni, urmate de elinzanetant timp de 14 săptămâni, pentru un tratament cu durată totală de

până la 26 săptămâni. În studiile OASIS 1 și 2 au fost înrolate femei care prezentau cel puțin 50 SVM moderate până la severe pe săptămână, inclusiv SVM nocturne.

În studiul OASIS 3 au fost randomizate în total 628 femei aflate la post-menopauză în raport de 1:1 pentru a primi 120 mg elinzanetant sau placebo o dată pe zi înainte de culcare timp de 52 săptămâni. Criteriile de includere nu specificau un număr minim de SVM.

În studiile OASIS 1 și 2, următoarele date demografice ale pacientelor au fost echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta medie a femeilor a fost 54,6 ani (interval: 40-65 de ani). Majoritatea femeilor erau caucaziene (80,4%), 17,1% de rasă negroidă sau afro-americană, 0,5% asiatice și 8,5% de origine hispanică sau latino. Populația studiului a inclus femei aflate la postmenopauză cu amenoree spontană de ≥ 12 luni consecutive (62,1%), amenoree spontană/histerectomie de ≥ 6 luni cu FSH > 40 UI/l (29,4%) sau ovariectomie unilaterală/bilaterală (20,6%). 31,4% utilizaseră anterior terapie de substituție hormonală (TSH).

Obiectivele primare de evaluare a eficacității în studiile OASIS 1 și 2 au fost modificarea medie a frecvenței SVM moderate până la severe de la momentul inițial până în săptămânile 4 și 12, inclusiv a SVM diurne și nocturne, măsurată cu ajutorul jurnalului zilnic al bufeurilor (JZB).

În studiile OASIS 1 și 2 femeile tratate cu elinzanetant au prezentat o reducere semnificativă statistic a frecvenței SVM moderate până la severe de la momentul inițial până în săptămânile 4 și 12 comparativ cu placebo. Rezultatele modificărilor frecvenței medii a SVM moderate până la severe în decurs de 24 ore din studiile OASIS 1 și 2 sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2: Modificarea medie a frecvenței SVM moderate până la severe de la momentul inițial până în săptămânile 4 și 12 (OASIS 1 și 2)

Parametru	OASIS 1		OASIS 2		Studii cumulate (OASIS 1 și 2)	
	Elinzanetant 120 mg (N=199)	Placebo (N=197)	Elinzanetant 120 mg (N=200)	Placebo (N=200)	Elinzanetant 120 mg (N=399)	Placebo (N=397)
În 24 ore						
Momentul inițial						
Media (AS)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Modificare de la momentul inițial până în săptămâna 4						
Media CMMP (ES)	-7,60 (0,43)	-4,31 (0,43)	-8,58 (0,49)	-5,54 (0,49)	-8,05 (0,34)	-4,94 (0,34)
Diferența dintre mediile CMMP vs placebo (ES)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
ÎI 95%	-4,47; -2,10		-4,40; -1,68		-4,06; -2,16	
Valoarea p ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Modificare de la momentul inițial până în săptămâna 12						
Media CMMP (ES)	-8,66 (0,58)	-5,44 (0,59)	-9,72 (0,50)	-6,48 (0,49)	-9,16 (0,39)	-5,97 (0,39)
Diferența dintre mediile CMMP vs placebo (ES)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
ÎI 95%	-4,81; -1,63		-4,60; -1,88		-4,26; -2,13	
Valoarea p ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	

^a valoarea p unilaterală ($\alpha=0,025$)

^b valoarea p nominală

ÎI: interval de încredere, media CMMP: media celor mai mici pătrate estimată pe baza unui model mixt pentru analiza covarianței cu măsurători repetate, AS: abatere standard; ES: eroare standard

În studiile OASIS 1 și 2 femeile tratate cu elinzanetant au prezentat rezultate semnificative statistic comparativ cu placebo în ceea ce privește obiectivele secundare cheie:

- reducerea frecvenței SVM moderate până la severe de la momentul inițial până în săptămâna 1
- reducerea severității SVM moderate până la severe de la momentul inițial până în săptămânile 4 și 12
- îmbunătățirea scorului T total la PROMIS SD SF 8b (tulburări ale somnului) de la momentul inițial până în săptămâna 12
- îmbunătățirea scorului total la MENQOL (calitatea vieții asociată menopauzei) de la momentul inițial până în săptămâna 12.

Rezultatele studiilor OASIS 1 și 2 sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3: Obiectivele secundare cheie (OASIS 1 și 2)

Parametru	OASIS 1		OASIS 2		Studii cumulate (OASIS 1 și 2)	
	Elinzanetant 120 mg (N=199)	Placebo (N=197)	Elinzanetant 120 mg (N=200)	Placebo (N=200)	Elinzanetant 120 mg (N=399)	Placebo (N=397)
În 24 ore						
Frecvența SVM – momentul inițial						
Media (AS)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Frecvența SVM – modificare de la momentul inițial până în săptămâna 1						
Media CMMP (ES)	-5,13 (0,33)	-2,68 (0,33)	-4,93 (0,39)	-3,28 (0,39)	-5,01 (0,26)	-2,98 (0,26)
Diferența dintre mediile CMMP vs placebo (ES)	-2,45 (0,46)		-1,66 (0,55)		-2,03 (0,37)	
ÎI 95%	-3,36; -1,55		-2,73; -0,58		-2,75; -1,31	
Valoarea p ^a	< 0,0001		0,0013		< 0,0001 ^b	
Severitatea SVM – momentul inițial						
Media (AS) ^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)
Severitatea SVM – modificare de la momentul inițial până în săptămâna 4						
Media CMMP (ES)	-0,55 (0,04)	-0,17 (0,05)	-0,56 (0,05)	-0,30 (0,05)	-0,55 (0,03)	-0,24 (0,03)
Diferența dintre mediile CMMP vs placebo (ES)	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,07)		-0,32 (0,05)	
ÎI 95%	-0,51; -0,26		-0,39; -0,11		-0,41; -0,22	
Valoarea p ^a	< 0,0001		0,0002		< 0,0001 ^b	
Severitatea SVM – modificare de la momentul inițial până în săptămâna 12						
Media CMMP (ES)	-0,80 (0,06)	-0,33 (0,06)	-0,71 (0,07)	-0,41 (0,06)	-0,80 (0,04)	-0,37 (0,05)

Diferența dintre mediile CMMP vs placebo (ES)	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,06)	
Î 95%	-0,64; -0,31		-0,56; -0,20		-0,55; -0,30	
Valoarea p ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
În 7 zile						
Scorul T total la PROMIS SD SF 8b – momentul inițial						
Media (AS)	61,0 (7,7)	60,2 (7,2)	61,7 (6,2)	60,7 (7,2)	61,4 (7,0)	60,5 (7,2)
Scorul T total la PROMIS SD SF 8b – modificare de la momentul inițial până în săptămâna 12						
Media CMMP (ES)	-10,41 (0,60)	-4,83 (0,62)	-10,28 (0,54)	-5,97 (0,53)	-10,33 (0,40)	-5,39 (0,41)
Diferența dintre mediile CMMP vs placebo (ES)	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
Î 95%	-7,18; -3,98		-5,77; -2,86		-6,02; -3,85	
Valoarea p ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Scorul MENQOL total – momentul inițial						
Medie (AS)	4,56 (1,27)	4,49 (1,31)	4,48 (1,14)	4,49 (1,17)	4,52 (1,20)	4,49 (1,24)
Scorul MENQOL total – modificare de la momentul inițial până în săptămâna 12						
Media CMMP (ES)	-1,36 (0,08)	-0,94 (0,08)	-1,29 (0,09)	-1,00 (0,08)	-1,32 (0,06)	-0,96 (0,06)
Diferența dintre mediile CMMP vs placebo (ES)	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
Î 95%	-0,64; -0,20		-0,53; -0,07		-0,52; -0,20	
Valoarea p ^a	< 0,0001		0,0059		< 0,0001 ^b	

^a valoarea p unilaterală ($\alpha=0.025$)

^b valoarea p nominală

^c raportată pe scale de la 1 (ușoare) până la 3 (severe); date din analiza post-hoc la utilizare în SVM moderate până la severe

Î: interval de încredere, media CMMP: media celor mai mici pătrate estimată pe baza unui model mixt pentru analiza covarianței cu măsurători repetate, MENQOL: calitatea vieții specifică menopauzei, PROMIS SD SF 8b: sistemul informatic de măsurare a rezultatelor raportate de pacient, tulburări ale somnului, forma scurtă 8b, AS: abatere standard, ES: eroare standard

Tratamentul SVM moderate până la severe cauzate de terapie endocrină adjuvantă (OASIS 4)

Eficacitatea și siguranța elinzanetant în tratamentul SVM moderate până la severe cauzate de terapie endocrină adjuvantă au fost evaluate într-un studiu multicentric de fază III randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (OASIS 4) efectuat la femei cu cancer sân pozitiv la receptori hormonalni sau cu risc crescut de apariție a acestuia. Au fost randomizate în total 474 femei în raport de 2:1 pentru a li se administra 120 mg elinzanetant sau placebo o dată pe zi înainte de culcare timp de 12 săptămâni, urmate de elinzanetant timp de 40 de săptămâni, pentru un tratament cu durată totală de până la 52 săptămâni. Dintre acestea, 473 femei prezentau în antecedente cancer sân și 1 femeie prezenta risc crescut de apariție a cancerului de sân. În studiul OASIS 4 au fost înrolate femei care prezentau cel puțin 35 SVM moderate până la severe pe săptămână, inclusiv SVM nocturne. Tuturor femeilor li s-a administrat tratament endocrin adjuvant concomitent cu tamoxifen (55,4%) sau inhibitori de aromatază (44,6% de exemplu anastrozol), atât împreună cu utilizarea de analogi GnRH, cât și fără utilizarea acestora.

În general, datele demografice ale pacientelor au fost echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta medie a femeilor a fost 51 ani (interval: 28-70 de ani), dintre care 18 femei (3,8%) aveau vârsta 65 ani sau peste. Majoritatea femeilor erau caucaziene (88,2%), 1,5% de rasă negroidă sau afro-americană, 0,4% asiatice și 2,5% de origine hispanică sau latino. Populația studiului a inclus femei cu histerectomie anterioară (12,4%) sau ovariectomie unilaterală/bilaterală anterioară (12,2%).

Dintre cele 474 femei, 321 (67,7%) au fost considerate femei care nu se aflau la vârsta fertilă și 153 (32,3%) au fost considerate femei aflate la vârsta fertilă (FALVF). La femeile FALVF a fost necesară utilizarea unei metode contraceptive extrem de eficace.

Obiectivele primare de evaluare a eficacității au fost modificarea medie a frecvenței SVM moderate până la severe de la momentul inițial până în săptămânile 4 și 12, inclusiv a SVM diurne și nocturne, măsurată cu ajutorul JZB.

În studiul OASIS 4 femeile tratate cu elinzanetant au prezentat o reducere semnificativă statistic a frecvenței SVM moderate până la severe de la momentul inițial până în săptămânile 4 și 12 comparativ cu placebo, cu un efect stabil până în săptămâna 50. Rezultatele modificărilor frecvenței medii a SVM moderate până la severe în decurs de 24 ore din studiul OASIS 4 sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Modificarea medie a frecvenței SVM moderate până la severe de la momentul inițial până în săptămânile 4 și 12 (OASIS 4)

Parametru	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (N=316)	Placebo (N=158)
În 24 ore		
Momentul inițial		
Media (AS)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Modificare de la momentul inițial până în săptămâna 4		
Media CMMP (ES)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
Diferența dintre mediile CMMP vs placebo (ES)	-3,48 (0,44)	
Î 95%	-4,35; -2,61	
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Modificare de la momentul inițial până în săptămâna 12		
Media CMMP (ES)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
Diferența dintre mediile CMMP vs placebo (ES)	-3,38 (0,43)	
Î 95%	-4,21; -2,54	
Valoarea p ^a	< 0,0001	

^a valoarea p unilaterală ($\alpha=0,025$)

Î: interval de încredere, media CMMP: media celor mai mici pătrate estimată pe baza unui model mixt pentru analiza covarianței cu măsurători repetate, AS: abatere standard; ES: eroare standard

În studiul OASIS 4 femeile tratate cu elinzanetant au prezentat rezultate semnificative statistic comparativ cu placebo în ceea ce privește obiectivele secundare cheie:

- îmbunătățirea scorului T total la PROMIS SD SF 8b (tulburări ale somnului) de la momentul inițial până în săptămâna 12
- îmbunătățirea scorului total la MENQOL (calitatea vieții asociată menopauzei) de la momentul inițial până în săptămâna 12.

Rezultatele respective din studiul OASIS 4 au fost în concordanță cu rezultatele obținute la paciente cu SVM moderate până la severe asociate cu menopauza (OASIS 1 și 2). Rezultatele obiectivelor secundare cheie din studiul OASIS 4 sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5: Obiectivele secundare cheie (OASIS 4)

Parametru	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (N=316)	Placebo (N=158)
În 7 zile		
Scorul T total PROMIS SD SF 8b – momentul inițial		
Media (AS)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
Modificare de la momentul inițial până în săptămâna 12		
Media CMMP (ES)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
Diferența dintre mediile CMMP vs placebo (ES)	-6,12 (0,70)	
ÎI 95%	-7,49; -4,75	
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Scorul MENQOL total – momentul inițial		
Media (AS)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
Modificare de la momentul inițial până în săptămâna 12		
Media CMMP (ES)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
Diferența dintre mediile CMMP vs placebo (ES)	-0,68 (0,10)	
ÎI 95%	-0,88; -0,48	
Valoarea p ^a	< 0,0001	

^a valoarea p unilaterală ($\alpha=0.025$)

ÎI: interval de încredere, media CMMP: media celor mai mici pătrate estimată pe baza unui model mixt pentru analiza covarianței cu măsurători repetate, MENQOL: calitatea vieții specifică menopauzei, PROMIS SD SF 8b: sistemul informatic de măsurare a rezultatelor raportate de pacient, tulburări ale somnului, forma scurtă 8b, AS: abatere standard, ES: eroare standard

Siguranță endometrială

Siguranța endometrială în timpul tratamentului cu elinzanetant a fost evaluată în principal în studiul clinic OASIS 3 prin ecografie transvaginală și 142 biopsii endometriale recoltate la 52 de săptămâni de tratament cu elinzanetant. Ecografia transvaginală nu a evidențiat o creștere a grosimii endometriale. Nu au existat cazuri de hiperplazie endometrială sau de patologii maligne aspect stabilit pe baza biopsiilor endometriale.

Siguranță în cancerul de sân

În studiul clinic OASIS 4, până la săptămâna 52, rata de recurență a cancerului de sân a fost de 0,4 % la pacientele care au utilizat tamoxifen și de 1,9% la pacientele care au utilizat inhibitorii de aromatază, comparativ cu 3,4% și, respectiv, 2,1% în literatura de specialitate publicată.

Siguranță osoasă

Siguranța osoasă a elinzanetant a fost evaluată la 343/628 femei în studiul clinic OASIS 3 prin determinări ale densității minerale osoase (DMO). După 52 săptămâni de tratament, modificarea procentuală medie observată a DMO față de momentul inițial cu elinzanetant a fost comparabilă cu cea observată în cazul placebo și s-a situat în limitele modificărilor anticipate asociate vârstei pe an.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lynkuet la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul SVM moderate până la severe asociate cu menopauza sau cauzate de terapia endocrină adjuvantă asociată cancerului sân (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Elinzanetant capsule moi arată o creștere proporțională a $C_{\max}$ în intervalul de doze între 25 mg până la 600 mg. ASC crește proporțional cu doza în intervalul de doze între 25 mg până la 120 mg și mai mult decât proporțional cu doza în intervalul de doze între 160 mg până la 600 mg.

Concentrațiile plasmatice de elinzanetant la starea de echilibru au fost atinse în 5-7 zile după administrarea zilnică, cu o acumulare de < 2 ori.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a elinzanetant este 52%.

Administrarea elinzanetant 120 mg cu alimente reduce $C_{\max}$ cu 60-70% și $ASC_{(0-24)}$ cu 20-40%, dar nu s-a observat niciun efect asupra ASC. $t_{\max}$ a scăzut de la 1-1,5 ore în condiții de repaus alimentar la 3-4 ore în condiții de administrare postprandială. Nu se așteaptă ca efectul alimentelor să aibă relevanță clinică asupra eficacității. Lynkuet poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Legarea elinzanetant de proteinele plasmatice este crescută ($> 99\%$) și este afectată de fluctuația de ritm circadian. Raportul sânge-plasmă este între 0,6 și 0,7. Volumul mediu de distribuție după administrarea intravenoasă la starea de echilibru (V_{se}) de elinzanetant este 137 l, ceea ce indică o distribuție extravasculară masivă. Expunerea creierului uman la elinzanetant a fost evidențiată prin studii clinice cu tomografie cu emisie de pozitroni (PET).

Metabolizare

Elinzanetant este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A4 și sunt generați 3 metaboliți activi (M30/34 [13,7%], M27 [7,6%], M18/21 [4,9%]). De asemenea, elinzanetant este metabolizat în mică măsură prin intermediul CYP3A5 și UGT. Metaboliții activi au o potență similară pentru receptorii NK-1 și NK-3 umani în comparație cu elinzanetant și contribuie în proporție de $< 50\%$ la efectul farmacologic. Raportul dintre acești metaboliți și substanța inițială în plasmă este de aproximativ 0,39.

Eliminare

Elinzanetant se elimină în principal prin metabolizare. Clearance-ul elinzanetant după o doză intravenoasă unică este 8,77 l/oră. După administrarea orală de elinzanetant, aproximativ 90% din doză se elimină în materiile fecale (în principal sub formă de metaboliți) și sub 1% în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică al elinzanetant este de aproximativ 45 ore la femeile cu SVM după doze multiple și de 11,2 până la 33,8 ore la voluntarii sănătoși după o singură doză.

Transportor

Elinzanetant este un substrat *in vitro* pentru proteina transportoare a glicoproteinei P (gp-P). Nu se anticipează interacțiuni relevante clinic cu inhibitori și inductori ai gp-P datorită permeabilității crescute a elinzanetant prin membrane și eliminării sale în principal prin metabolizare.

Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu clinic de farmacocinetică, după administrarea mai multor doze de elinzanetant 120 mg la pacienți cu insuficiență hepatică cronică (ușoară) clasa A conform clasificării Child-Pugh, $C_{\max}$ medie a elinzanetant a crescut de 1,2 ori și $ASC_{(0-24)}$ a crescut de 1,5 ori comparativ cu voluntarii sănătoși cu funcție hepatică normală. La pacienții cu insuficiență hepatică cronică (moderată) clasa B conform clasificării Child-Pugh, $C_{\max}$ și $ASC_{(0-24)}$ medii ale elinzanetant au crescut de 2,3 ori.

Elinzanetant nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică cronică (severă) clasa C conform clasificării Child-Pugh.

Insuficiență renală

În cadrul unui studiu clinic de farmacocinetică, după administrarea unei doze unice de elinzanetant 120 mg la pacienți cu insuficiență renală moderată (RFG_e 30 - 59 ml/min/1,73 m²), C_{max, nelegat} medie a elinzanetant a crescut de 2,3 ori și ASC_{nelegat} a crescut de 2,2 ori. La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e sub 30 ml/min/1,73 m²), C_{max, nelegat} și ASC_{nelegat} medii ale elinzanetant au crescut de 1,9 ori.

Elinzanetant nu a fost studiat la pacienți cu boală renală în stadiul terminal (RFG_e <15 ml/min/1,73 m²).

Efectele vârstei, rasei, greutatei corporale

Nu există efecte relevante clinic ale vârstei (între 22 și 75 ani), rasei (caucaziană, negroidă sau afro-americană, asiatică), și greutatei corporale (între 45 și 129 kg) asupra farmacocineticii fezolinetant.

Potențial de inhibare și inducție față de enzime și transportori

Studiile *in vitro* au arătat că, la concentrații intestinale maxime, elinzanetant este un inhibitor al CYP3A4 și al transportorilor glicoproteinei P (gp-P) și BCRP. La concentrații maxime în vena portă, elinzanetant este un inhibitor al OATP1B1 și 1B3. La concentrații sistemice maxime, elinzanetant este un inhibitor direct și dependent de timp al CYP3A4 și un inhibitor al transportorilor gp-P, BCRP, OATP1B3 și MATE1. Elinzanetant nu este un inductor prin intermediul receptorilor AhR, CAR sau PXR la concentrații relevante clinic.

Studiile clinice au fost efectuate investigând potențialul de inhibare al elinzanetant asupra CYP3A4 (administrare unică și repetată de elinzanetant) și a transportorilor gp-P (dabigatran etexilat) și BCRP, OATP1B1 și 1B3 (rosuvastatină). Elinzanetantul este un inhibitor slab al CYP3A4 utilizând midazolam ca substrat index (C_{max} a crescut de 1,1 până la 1,5 ori, iar ASC a crescut de 1,4 până la 1,8 ori). Elinzanetantul nu a afectat farmacocinetica dabigatran etexilat, care a fost utilizat ca substrat de referință al gp-P. Elinzanetant a crescut farmacocinetica rosuvastatinei (substrat al BCRP, OATP1B1 și 1B3) de 1,2 până la 1,3 ori.

Nu a fost efectuat niciun studiu clinic dedicat DDI pentru MATE1. Cu toate acestea, nu s-a observat niciun efect asupra clearance-ului creatininei într-un studiu clinic la doze supratherapeutice de 600 mg. Per total, acest lucru indică faptul că potențialul de interacțiune *in vitro* observat nu este relevant clinic. În studiul OASIS 4, au fost colectate rare probe de sânge și au fost investigate concentrațiile de tamoxifen și metaboliții săi (N-desmetiltamoxifen, 4-hidroxitamoxifen și endoxifen). Nu s-a observat niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru ale tamoxifenului și metaboliților săi atunci când este administrat concomitent cu elinzanetant.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, fototoxicitatea, genotoxicitatea și potențialul de supradoză.

Toxicitate sistemică

Au fost efectuate studii de toxicitate după doze repetate la șobolan și macac crabivov. La femelele de șobolan, administrarea zilnică de elinzanetant timp de 4 săptămâni în doze reprezentând de 40 ori ASC₍₀₋₂₄₎ la doza terapeutică la om a evidențiat mucificarea epiteliului vaginal, atrofie uterină și corpi luteali persistenți.

În cadrul unui studiu unic cu durata de 13 săptămâni efectuat la șobolan cu administrare de două ori pe zi, administrarea zilnică de elinzanetant la doze reprezentând de 4 ori (la masculi) sau de 7 ori (la femele) ASC₍₀₋₂₄₎ la doza terapeutică la om a determinat contracții musculare involuntare din ziua 24 la 10/88 animale, care ulterior au prezentat și convulsii începând cu ziua 34. În același studiu, administrarea zilnică de elinzanetant la doze mai mari sau egale cu de 16 ori ASC₍₀₋₂₄₎ la doza

terapeutică la om a evidențiat degenerare și necroză a mușchilor scheletici. De asemenea, au fost observate convulsii într-un studiu cu durată de 2 ani efectuat la șobolan, la doze mai mari sau egale cu de 20 ori $ASC_{(0-24)}$ la doza terapeutică la om.

La macacul crabivor, administrarea zilnică de elinzanetant timp de 39 săptămâni de două ori pe zi la doze mai mari sau egale cu 60 mg/kgc/zi a evidențiat activitate ovariană ciclică redusă. În același studiu, administrarea de elinzanetant 80 mg/kgc/zi a evidențiat apariția diareii. Diareea nu a fost observată la o doză mai mică, de 60 mg/kgc/zi, în pofida expunerii sistemice de 1,8 ori mai mari.

Embriotoxicitate / teratogenitate / toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile asupra dezvoltării embriofetale efectuate cu elinzanetant la șobolani și iepuri nu au fost observate dovezi de toxicitate embriofetală la doze care au dus la expuneri de 16 ori, respectiv egale cu $ASC_{(0-24)}$ la doza terapeutică la om.

În cadrul studiului asupra fertilității și dezvoltării embrionare timpurii la femele de șobolan, s-a observat un procent crescut de pierdere embrionară pre-implantare și post-implantare, care a dus la reducerea numărului de pui fătați, și greutate corporală fetală redusă la doze care au dus la expuneri de 16 ori mai mari decât $ASC_{(0-24)}$ la doza terapeutică la om. Aceste efecte nu au fost observate după administrări care au dus la expuneri de 4 ori mai mari decât $ASC_{(0-24)}$ la doza terapeutică la om.

În studiile asupra dezvoltării prenatale și postnatale efectuate la șobolani, femelele F_0 au prezentat pierdere post-implantare, creștere a perioadei de gestație, fătare întârziată și distocie, precum și greutate redusă a puilor, la doze care au dus la expuneri de 23 ori mai mari decât $ASC_{(0-24)}$ la doza terapeutică la om (marja de siguranță de 6,7 ori mai mare la nivelul fără efecte adverse observate - NOAEL). În intervalul de expunere terapeutică la om a fost observată o creștere a reducerii numărului total de pui fătați și o scădere corespunzătoare a viabilității puilor în ziua postnatală 5.

După administrarea de elinzanetant marcat radioactiv la femelele lactante de șobolani, aproximativ 6% din doza de elinzanetant s-a excretat în lapte.

La șobolani, s-a observat o reducere a producției de lapte matern la doze relevante clinic.

Carcinogenitate

În cadrul unui studiu de carcinogenitate cu durată de 2 ani efectuat cu elinzanetant la șobolani s-a raportat o creștere a neoplasmelor uterine și a limfoamelor. Acestea au fost observate la o doză reprezentând de cel puțin 29 ori $ASC_{(0-24)}$ totală la doza terapeutică la om și, prin urmare, nu sunt considerate relevante clinic. Aceste efecte nu au fost observate la o doză reprezentând de 7 ori $ASC_{(0-24)}$ totală la doza terapeutică la om. Incidența crescută a neoplasmelor uterine la șobolani vârstnici aflați în declinul funcției de reproducere, cu reducere pronunțată a greutății corporale, este similară efectelor observate în studiile cu restricție alimentară efectuată la șobolan și hipoprolactinemiei induse de medicament, un mod de acțiune specific șobolanului, care nu este relevant la om.

Nu au fost observate neoplasme asociate medicamentului până la cea mai mare doză de 3 ori (masculi), respectiv de 2 ori (femele) mai mari decât $ASC_{(0-24)}$ la doza terapeutică la om în studiul de carcinogenitate cu durată de 26 săptămâni efectuat cu elinzanetant la șoareci transgenici.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile de evaluare a riscului de mediu au evidențiat că elinzanetant poate presupune un risc pentru mediul acvatic (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul capsulei

All-rac- α -tocoferol (E 307)
Caprilcaproil de macrogolgliceride
Monocaprilcaprat de glicerol
Glicerol monooleat (E 471)
Polisorbat 80 (E 433)

Învelișul capsulei

Gelatină
Amestec de sorbitol lichid, parțial deshidratat (E 420) - glicerol (E 422)
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)
Trigliceride cu lanț mediu
Soluție de fosfatidilcolină 53% în trigliceride cu lanț mediu
Dioxid de titan (E 171)

Cerneala de inscripționare

Macrogol 400 (E 1521)
Acetat ftalat de polivinil
Propilenglicol (E 1520)
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC/PCTFE-aluminiu/PET/hârtie conținând 12 capsule moi (6×2 ca doză unitară).
Fiecare ambalaj conține 24 sau 60 de capsule moi.
Fiecare ambalaj multiplu conține 180 de capsule moi (3 ambalaje a câte 60).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate presupune un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3). Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1991/001 - Lynkuet 60 mg - 24 capsule moi
EU/1/25/1991/002 - Lynkuet 60 mg - 60 capsule moi
EU/1/25/1991/003 - Lynkuet 60 mg - 180 capsule moi

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 noiembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - AMBALAJ MULTIPLU (CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lynkuet 60 mg capsule moi
elinzanetant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține elinzanetant 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sorbitol. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă moale (capsulă)

Ambalaj multiplu: 180 (3 ambalaje a câte 60) capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Nu tăiați, nu mestecați și nu zdrobiți capsulele.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1991/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Lynkuet

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - AMBALAJ INTERMEDIAR (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lynkuet 60 mg capsule moi
elinzanetant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține elinzanetant 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sorbitol. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă moale (capsulă)

Componentă a unui ambalaj pentru 3 luni, conține 60 capsule moi. Nu este destinat comercializării individuale.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Nu tăiați, nu mestecați și nu zdrobiți capsulele.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1991/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Lynkuet

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE (CU CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lynkuet 60 mg capsule moi
elinzanetant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține elinzanetant 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sorbitol. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă moale (capsulă)

24 capsule moi
60 capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Nu tăiați, nu mestecați și nu zdrobiți capsulele.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Lynkuet

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER CU DOZĂ UNITARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lynkuet 60 mg capsule
elinzanetant

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Lynkuet 60 mg capsule moi elinzanetant

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Lynkuet și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lynkuet
3. Cum să luați Lynkuet
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lynkuet
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lynkuet și pentru ce se utilizează

Lynkuet conține substanța activă elinzanetant. Este un medicament non-hormonal.

Se utilizează pentru a trata **simptomele vasomotorii moderate până la severe:**

- asociate cu menopauza
 - cauzate de așa-numita terapie endocrină adjuvantă pentru a trata cancerul de sân.
- Acestea sunt medicamente antihormonale (de exemplu tamoxifen sau anastrozol) care previn recidiva cancerului după tratamentul anticancer.

Simptomele vasomotorii sunt adesea senzații de încălzire sau căldură intensă, în principal la nivelul feței, gâtului și pieptului și transpirații pe timpul zilei sau al nopții, numite și bufeuri sau transpirații nocturne.

Cum acționează Lynkuet

Substanța activă din Lynkuet, elinzanetant, acționează blocând activitatea anumitor celule nervoase din creier, așa-numiții neuroni kisspeptină/neurokinină B/dinorfină, care sunt implicați în reglarea temperaturii corporale și a somnului. Blocând aceste celule nervoase, Lynkuet contribuie la ținerea sub control a bufeurilor și a transpirațiilor nocturne.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lynkuet

Nu luați Lynkuet dacă

- sunteți alergic la elinzanetant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Lynkuet, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă

- luați anumite medicamente care împiedică enzima hepatică CYP3A4 să funcționeze în mod corespunzător. Aceste medicamente pot face ca Lynkuet să rămână mai mult timp în corpul dumneavoastră, ceea ce poate crește riscul de reacții adverse. Printre exemple se numără medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor, cum ar fi itraconazol, claritromicină, ritonavir, cobicistat sau pentru tratarea cancerului mamar, cum ar fi ribociclib.
- luați terapie de substituție hormonală cu estrogeni (medicamente utilizate pentru tratarea simptomelor deficitului de estrogen).

Dacă nu sunteți sigură dacă luați astfel de medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este indicat utilizării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Lynkuet împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente obținute cu sau fără prescripție medicală sau medicamente care se eliberează fără rețetă, de exemplu vitamine, suplimente alimentare sau medicamente pe bază de plante.

Anumite medicamente pot influența modul în care acționează Lynkuet sau Lynkuet poate influența modul în care acționează medicamentele respective. Acestea pot include medicamente pentru:

- tratarea infecțiilor micotice sau bacteriene, de exemplu itraconazol, claritromicină, eritromicină, ciprofloxacina, fluconazol
- tratarea infecțiilor cu HIV, de exemplu ritonavir, cobicistat
- tratarea cancerului de sân, de exemplu ribociclib
- tratarea tensiunii arteriale crescute, a durerii în piept și a bătailor rapide ale inimii, de exemplu verapamil
- prevenirea respingerii de organ după un transplant, de exemplu ciclosporină, tacrolimus
- tratarea durerii pe termen lung, de exemplu fentanil

Lynkuet împreună cu alimente și băuturi

Nu consumați grepfrut și nu beți suc de grepfrut atât timp cât luați acest medicament. Aceasta deoarece și grepfrutul împiedică enzima CYP3A4 să funcționeze în mod corespunzător și poate face ca Lynkuet să rămână mai mult timp în corpul dumneavoastră. Aceasta poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse.

Sarcina și alăptarea

Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă sau dacă credeți că ați putea fi gravidă.

Dacă este posibil să rămâneți gravidă, dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă pentru a preveni sarcina în timp ce luați acest medicament. Solicitați medicului dumneavoastră informații despre cea mai bună metodă contraceptivă pentru dumneavoastră. Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament, încetați să-l luați și adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă manifestați oboseală sau somnolență în timp ce luați acest medicament, luați-vă măsuri suplimentare de precauție atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Lynkuet conține sorbitol

Acest medicament conține 71 mg sorbitol per fiecare capsulă. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Sorbitolul poate afecta modul în care acționează alte medicamente administrate pe cale orală atunci când le luați în același timp.

3. Cum să luați Lynkuet

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Trebuie să luați o doză (2 capsule) din acest medicament în fiecare zi înainte de culcare.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă

- luați acest medicament împreună cu alte medicamente
- aveți probleme la nivelul rinichilor

Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza zilnică la o singură capsulă în fiecare zi înainte de culcare.

Înghițiți capsula (capsulele) întreagă (întregi) cu un pahar cu apă. Nu tăiați, nu mestecați și nu zdrobiți capsula (capsulele), din cauza formulei sale (lor) uleioase.

Dacă luați mai mult Lynkuet decât trebuie

Administrarea unei cantități prea mari de Lynkuet poate duce la reacții adverse mai frecvente sau mai severe. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă ați luat o cantitate prea mare din acest medicament.

Dacă uitați să luați Lynkuet

Dacă ați omis o doză înainte de culcare, luați doza următoare conform programului, a doua zi. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Lynkuet

Nu încetați să luați Lynkuet decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Dacă doriți să încetați să luați acest medicament înainte de a termina tratamentul, adresați-vă mai întâi medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

La pacientele cu simptome vasomotorii moderate până la severe asociate cu menopauza au fost observate următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere abdominală
- diaree
- amețeală
- oboseală
- durere de cap
- spasme musculare
- erupție trecătoare pe piele
- somnolență

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- creștere a valorilor anumitor enzime hepatice (ALT sau AST)
- creștere a sensibilității pielii la soare

La paciențele cu simptome vasomotorii moderate până la severe cauzate de terapia endocrină adjuvantă au fost observate următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- oboseală

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- depresie, stare depresivă
- diaree
- creștere a valorilor anumitor enzime hepatice (ALT)
- amețeală
- cădere a părului
- spasme musculare
- somnolență
- senzație de învârtire

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- creștere a valorilor anumitor enzime hepatice (AST)
- creștere a sensibilității pielii la soare

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lynkuet

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe fiecare blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lynkuet

- Substanța activă este elinzanetant. Fiecare capsulă moale conține elinzanetant 60 mg.
- Celelalte componente sunt all-rac- α -tocoferol (E 307), caprilcaproil de macrogolgliceride, gelatină, monocaprilcaprat de glicerol, glicerol monooleat (E 471), oxid roșu de fier (E 172), oxid galben de fier (E 172), macrogol 400 (E 1521), trigliceride cu lanț mediu, amestec de sorbitol lichid parțial deshidratat (E 420) - glicerol (E 422), soluție de fosfatidilcolină 53% în trigliceride cu lanț mediu, polisorbat 80 (E 433), acetat ftalat de polivinil, propilenglicol (E 1520), dioxid de titan (E 171).

Vezi „Lynkuet conține sorbitol” la pct. 2 pentru mai multe informații.

Cum arată Lynkuet și conținutul ambalajului

Capsulele moi (capsule) sunt de culoare roșu opac, de formă alungită. Sunt inscripționate cu alb cu „EZN60”.

Ele sunt disponibile în blistere din PVC/PCTFE-aluminiu/PET/hârtie în cutii a câte 24 sau 60 sau sub formă de ambalaj multiplu cu 180 (3 ambalaje a câte 60) capsule moi. Fiecare blister conține 6 × 2 capsule ca doză unitară.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.